

Применение дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой в условиях рутинной клинической практики: промежуточный анализ международного проспективного исследования REVEAL в российской популяции

О.М. Курбачева^{✉1}, И.В. Гамова², Г.Л. Игнатова³, А.А. Камелева⁴, О.П. Уханова^{5,6}, Э.В. Чурюкина^{7–9}, О.А. Белик^{10,11}, А.В. Астафьев¹¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

⁶ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Ессентуки, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁹Региональное отделение Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁰ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹¹АО «Санофи Россия», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить основные характеристики пациентов, получающих дупилумаб для лечения бронхиальной астмы (БА) в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. Представлены данные промежуточного анализа российской популяции международного проспективного исследования REVEAL. В промежуточный анализ включены сведения о 74 пациентах в возрасте старше 12 лет из 6 клинических центров России. Оценивали демографические показатели, клинические характеристики, уровни биомаркеров Т2-воспаления, таких как фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, иммуноглобулин Е, эозинофилы, а также функцию легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁), контроль симптомов согласно опроснику по оценке контроля БА из 6 вопросов (Asthma Control Questionnaire – ACQ-6), частоту обострений, сопутствующие Т2-заболевания и использование ресурсов здравоохранения. Статистический анализ выполнен с использованием стандартных методов описательной статистики.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 47,8 года, из них 60,8% – женщины. У 71,6% человек диагностирована тяжелая БА (5-я ступень по Глобальной инициативе по БА – GINA). На исходном уровне 74,3% имели сопутствующий полипозный риносинусит, 62,2% – аллергический ринит, 10,8% – атопический дерматит. На фоне терапии дупилумабом отмечено значительное снижение медианных уровней фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (на 62,5% к 3-му месяцу) и иммуноглобулина Е (до 36,70 МЕ/мл к 24-му месяцу). Улучшились показатели ОФВ₁ и контроль симптомов (снижение среднего балла согласно опроснику по оценке контроля БА из 6 вопросов до 0,9 к 24-му месяцу). Наблюдали существенное уменьшение частоты обострений, количества госпитализаций и экстренных обращений за медицинской помощью. Отмечено положительное влияние на течение сопутствующих Т2-заболеваний, что подтверждается улучшением показателей опросника для оценки исходов со стороны околоносовых пазух и полости носа из 22 пунктов (Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22), Визуальной аналоговой шкалы, валидированной для пациентов с аллергическим ринитом, пациент-ориентированной оценки экземы (Patient-Oriented Eczema Measure – ПОЕМ). Нежелательные явления, связанные с лечением, зарегистрированы у 9,5% пациентов, только один человек прекратил его из-за нежелательных явлений.

Заключение. Дупилумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении тяжелой БА в реальной клинической практике, включая улучшение ОФВ₁, контроля симптомов, снижение маркеров воспаления и использования ресурсов здравоохранения. Результаты соответствуют данным рандомизированных исследований, подтверждая целесообразность применения дупилумаба у пациентов с Т2-фенотипом БА. Данный анализ носит предварительный характер, а для окончательных выводов необходимо завершение исследования.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, рутинная клиническая практика, Т2-воспаление, дупилумаб, использование ресурсов здравоохранения

Для цитирования: Курбачева О.М., Гамова И.В., Игнатова Г.Л., Камелева А.А., Уханова О.П., Чурюкина Э.В., Белик О.А., Астафьев А.В. Применение дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой в условиях рутинной клинической практики: промежуточный анализ международного проспективного исследования REVEAL в российской популяции. Терапевтический архив. 2025;97(9):781–788. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203439

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Курбачева Оксана Михайловна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России». E-mail: kurbacheva@gmail.com

Гамова Инна Валериевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, дир. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Камелева Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог отд-ния респираторной медицины ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

✉ **Oksana M. Kurbacheva.** E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Inna V. Gamova. ORCID: 0000-0002-0128-5883

Galina L. Ignatova. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Anastasia A. Kameleva. ORCID: 0000-0002-5895-2982

Use of dupilumab in patients with asthma in routine clinical practice: interim analysis of the international prospective REVEAL study in the Russian population

Oksana M. Kurbacheva^{✉1}, Inna V. Gamova², Galina L. Ignatova³, Anastasia A. Kameleva⁴, Olga P. Ukhanova^{5,6}, Ella V. Churyukina⁷⁻⁹, Olga A. Belik^{10,11}, Andrey V. Astafyev¹¹

¹National Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

²Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

³South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁴Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia;

⁵Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

⁶North Caucasian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Yessentuki, Russia;

⁷Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁹Rostov Regional Branch of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁰Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹¹JSC "Sanofi Russia", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the baseline characteristics of patients receiving dupilumab for asthma treatment in real-world setting.

Materials and methods. This interim analysis included data from 74 patients aged ≥12 years across 6 Russian centers participating in the international prospective REVEAL study. Demographics, clinical characteristics, levels of T2 inflammatory biomarkers, lung function (FEV₁), symptom control (ACQ-6), annualized exacerbation rates, T2 comorbidities, and healthcare resource utilization were assessed. Statistical analyses were performed using standard descriptive statistics.

Results. The mean age of the patients was 47.8 years, 60.8% were women. Severe asthma (GINA stage 5) was present in 71.6%. At baseline, 74.3% had comorbid CRSwNP, 62.2% had AR, and 10.8% had AD. Dupilumab treatment resulted in significant reductions in median FeNO (-62.5% by month 3) and IgE (36.70 IU/mL by month 24). Lung function and asthma control improved (mean ACQ-6 reduction to 0.9 by month 24). Substantial decreases in exacerbation rates, hospitalizations, and emergency medical care were observed. Positive effects on T2 comorbidities were evidenced by improvements in SNOT-22, AR-VAS and POEM scores. Treatment-emergent adverse events occurred in 9.5% of patients, with only one patient discontinuing therapy.

Conclusion. Dupilumab demonstrated high effectiveness and safety in the treatment of severe asthma in real-world setting, including improvement in symptom control, reduction in inflammatory markers and healthcare resource utilization. The results are consistent with data from randomized trials and confirm the feasibility of using dupilumab in patients with the T2 phenotype of asthma. This analysis is preliminary in nature, final conclusions will require study completion.

Keywords: severe asthma, real-world evidence, T2 inflammation, dupilumab, healthcare resource utilization

For citation: Kurbacheva OM, Gamova IV, Ignatova GL, Kameleva AA, Ukhanova OP, Churyukina EV, Belik OA, Astafyev AV. Use of dupilumab in patients with asthma in routine clinical practice: interim analysis of the international prospective REVEAL study in the Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(9):781–788. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203439

Введение

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) – стандарт оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств, проводятся на однородных популяциях с фиксированным дизайном. Однако их строго контролируемые условия не всегда отражают реальную клиническую практику, что требует использования дополнительных методов исследования [1].

Одним из методов является анализ данных рутинной клинической практики (Real-World Evidence – RWE), ос-

нованный на информации из электронных медицинских карт, страховых компаний, регистров и наблюдательных исследований. Он позволяет оценивать эффективность и безопасность медицинских вмешательств в условиях рутинной клинической практики.

Преимущества RWE [2]:

1) **экономию ресурсов:** длительный процесс разработки концепции РКИ и возможные убытки при прекращении исследования из-за непредсказуемых результатов затрудняют внедрение новых методов

Информация об авторах / Information about the authors

Уханова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ, зав. центром аллергологии-иммунологии и генно-инженерной терапии ФГБУ СКФНЦЗ ФМБА России

Чурюкина Элла Витальевна – канд. мед. наук, доц., гл. науч. сотр. науч. отд. клиники Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, доц. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ, доц. каф. клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ, рук. регионального отделения АДАИР в Ростовской области

Белик Ольга Алексеевна – ординатор каф. аллергологии и иммунологии терапевтического фак-та ФГБОУ ДПО РМАНПО, стажер медицинского департамента АО «Санофи Россия»

Астафьев Андрей Владимирович – канд. мед. наук, рук. медицинского направления «Иммунология» АО «Санофи Россия»

Olga P. Ukhanova. ORCID: 0000-0002-7247-0621

Ella V. Churyukina. ORCID: 0000-0001-6407-6117

Olga A. Belik. ORCID: 0009-0002-1865-5024

Andrey V. Astafyev. ORCID: 0009-0002-4186-9119

лечения или диагностики. Модели RWE, имитирующие направленность определенного РКИ, позволяя прогнозировать результаты пилотных исследований; собирая широкий спектр данных за короткий срок;

- 2) **оценка долгосрочных и редких эффектов:** за счет использования электронных медицинских карт и доступа к систематизированной информации RWE помогает отслеживать безопасность и эффективность препаратов в широкой популяции пациентов, в том числе данные тех из них, которые не соответствуют критериям включения в РКИ;
- 3) **возможность анализа данных,** которые невозможно получить с помощью РКИ: все процедуры в рамках РКИ требуют разрешения Независимого этического комитета. Исследования, выходящие за рамки протокола РКИ, не могут быть проведены в ходе наблюдения за пациентами. Однако в рутинной практике часто возникает потребность в дополнительном обследовании и новых назначениях, в том числе для дополнительной диагностики, оценки степени тяжести и лечения коморбидной патологии. Исследования RWE, использующие уже существующие данные, не нарушают прав пациентов и не наносят вреда их здоровью, а также позволяют получать информацию об использовании конкретного вмешательства в группах высокого риска. Однако RWE требует большого объема данных, квалифицированных специалистов и строгого контроля качества. Возможны риски нарушения конфиденциальности, предвзятости и неверной интерпретации результатов. Одновременное проведение РКИ и RWE позволяет нивелировать их ограничения: РКИ оценивают эффективность лечения, а RWE дополняют данные эпидемиологическими, долгосрочными и экономическими аспектами.

Исследование REVEAL инициировано для получения RWE в дополнение к результатам РКИ терапии дупилумабом у пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы

REVEAL – международное проспективное исследование применения дупилумаба в условиях рутинной клинической практики для лечения БА в 12 странах (ClinicalTrials.gov ID NCT04550962) [3]. В исследовании представлены данные промежуточного анализа результатов исследования REVEAL для популяции пациентов из Российской Федерации. В нашей стране в исследовании приняли участие 74 пациента из 6 клинических центров, 2 из которых расположены в г. Москве, а по 1 – в г. Ростове-на-Дону, Саратове, Ставрополе и Челябинске. Участники набирали с ноября 2020 г. Последний визит (для последнего включенного пациента) в рамках исследования запланирован на июль 2025 г.

Цель исследования – охарактеризовать пациентов, начавших лечение БА дупилумабом в условиях рутинной клинической практики, с учетом анамнеза заболевания, лабораторных и инструментальных данных, базисной терапии БА.

Задачи в рамках исследования:

- описание схем применения дупилумаба для лечения БА в рамках RWE;
- оценка эффективности дупилумаба у пациентов с БА;
- оценка сопутствующих Т2-заболеваний и эффектов дупилумаба на их течение у пациентов, получающих лечение данным препаратом по поводу БА;
- сбор данных об использовании ресурсов здравоохранения (ИРЗ);
- сбор данных по безопасности.

Конечные точки

Первичная конечная точка исследования сформулирована как определение основных характеристик пациентов, получающих дупилумаб для лечения БА в условиях рутинной клинической практики: анамнез заболевания, базисная терапия БА, социально-демографические показатели, уровни воспалительных биомаркеров (фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе – FeNO, общего иммуноглобулина E – IgE, общего количества эозинофилов крови). На основании поставленных в рамках исследования задач определены следующие вторичные конечные точки:

- характеристика реальных схем применения дупилумаба при БА (например, наиболее часто используемых схем, причин инициации терапии дупилумабом, сопутствующей базисной терапии, продолжительности лечения и причин прекращения или перехода на другой генно-инженерный биологический препарат);
- оценка эффективности дупилумаба у пациентов с БА в условиях рутинной клинической практики (улучшения функции легких, частоты обострений, контроля симптомов БА);
- оценка наличия сопутствующих Т2-заболеваний, а также связанных с ними схем применения дупилумаба и терапевтического эффекта в отношении этих заболеваний у пациентов с БА, получающих лечение дупилумабом;
- оценка ИРЗ;
- оценка данных о безопасности применения препарата в условиях рутинной клинической практики.

Критерии включения:

- возраст 12 лет и старше;
- применение дупилумаба для лечения БА начато в соответствии с инструкцией по применению препарата;
- готовность участника осуществлять все необходимые визиты в клинику и выполнять все процедуры и обследования в рамках исследования;
- подписание формы информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к применению препарата в соответствии с инструкцией по применению;
- лечение дупилумабом в течение 6 мес до включения в текущее исследование;
- участие в любом другом интервенционном исследовании при включении и на протяжении всего периода наблюдения.

Статистические методы

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики. Клинические, демографические и другие исходные данные (медицинский анамнез, сопутствующие заболевания и другие), а также данные, регистрируемые в ходе исследования, представлены в виде средних значений и стандартных отклонений (СО) или медианы с межквартильными размахами (IQR) для непрерывных переменных и частот или долей в процентах для категориальных или порядковых данных, например таких как ступень терапии согласно Глобальной инициативе по БА (GINA). Методы сравнительной статистики в данном анализе не использовали.

Результаты

Социодемографические характеристики

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

На момент начала исследования 5,4% ($n=4$) курили, 8,1% ($n=6$) отказались от курения (являлись бывшими

курильщиками), остальные ранее не курили, 54,1% (*n*=40) эпизодически/нерегулярно употребляли алкоголь.

Обострения

Основные характеристики обострений БА представлены в табл. 2.

Обострение БА считалось тяжелым, если на фоне ухудшения симптомов возникала необходимость обращения за экстренной медицинской помощью, госпитализации по поводу БА или лечения системными глюкокортикостероидами (ГКС).

Сопутствующая T2-патология

Следует отметить, что 74,3% (*n*=55) больных имели сопутствующий полипозный риносинусит (ПРС), 62,2% (*n*=46) – аллергический ринит (АР), 10,8% (*n*=8) – атопический дерматит (АтД), 39,2% (*n*=29) – непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), 17,6% (*n*=13) – пищевую аллергию (ПА); рис. 1.

Базисная терапия БА

До включения в исследование большинство пациентов получали ингаляционные ГКС (ИГКС) в сочетании с другими препаратами (β_2 -агонистами, антихолинергическими средствами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов) в различных сочетаниях. Отдельно выделим пациентов, получавших терапию системными ГКС: 23 (31,1%) человека принимали пероральные ГКС, 2 (2,7%) – парентеральные ГКС. Наиболее частая причина инициации терапии дупилумабом – неэффективность предыдущих схем лечения.

После включения в исследование и назначения дупилумаба 94,6% (*n*=70) человек получали базисную терапию комбинацией ИГКС и дополнительного препарата для контроля симптомов (β_2 -агонист, антихолинергическое средство или антагонисты лейкотриеновых рецепторов), остальные пациенты – другие сочетания.

Исходные характеристики

На исходном уровне (ИУ) исследования у пациентов зарегистрированы следующие уровни маркеров T2-воспаления: FeNO – 23 части на миллиард – ppb (IQR 16,0; 40,0), общее количество эозинофилов в крови – $0,460 \times 10^9$ клеток/л (IQR 0,200; 0,700), IgE – 196,00 МЕ/мл (IQR 61,00; 499,00). Показатели функции легких составили: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до приема бронходилататора (преБД ОФВ₁) – 2,290 л (IQR 1,590; 2,920), после приема БД (постБД ОФВ₁) – 2,710 л (IQR 1,970; 3,200), средний абсолютный прирост ОФВ₁ после приема БД – 0,344 л (СО 0,3206), относительный – 16,548% (СО 16,5889).

Средний балл согласно опроснику по оценке контроля БА из 6 вопросов (Asthma Control Questionnaire – ACQ-6) на ИУ составил 2,9 (СО 1,26). На момент начала исследования у пациентов с сопутствующим АтД средний балл по шкале РОЕМ – 16,7 (СО 3,20), средний балл по Визуальной аналоговой шкале, валидированной для пациентов с аллергическим ринитом, у людей с сопутствующим АР – 71,1 (СО 23,86), среднее значение по опроснику для оценки исходов со стороны околоносовых пазух и полости носа из 22 пунктов (Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22) при наличии сопутствующего ПРС – 62,1 балла (СО 19,66).

Динамика на фоне терапии дупилумабом

На данном этапе 55,4% (*n*=41) пациентов завершили наблюдение в рамках исследования (36 мес). Средняя продолжительность терапии дупилумабом в рамках исследования

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline patient characteristics

Показатель	Значение, среднее (СО)
Возраст, лет	47,8 (14,20)
Мужской пол, абс. (%)	29 (39,2)
Исходная МТ, кг	77,1 (17,04)
Рост, см	170,1 (9,06)
Исходный индекс МТ, кг/м ²	26,71 (6,014)
Возраст, когда установлен диагноз БА, лет	34,3 (15,45)
Диагноз БА установлен в возрасте <18 лет, абс. (%)	13 (17,6)
Диагноз БА установлен в возрасте ≥40 лет, абс. (%)	30 (40,5)
Исходное значение ACQ-6 (72*), баллов	2,9 (1,26)
Соответствие 5-й ступени лечения по GINA, абс. (%)	53 (71,6)
Соответствие 4-й ступени лечения по GINA, абс. (%)	21 (28,4)

*Число пациентов, для которых получены данные по ACQ-6.

Таблица 2. Характеристика обострений за год, предшествовавший началу исследования
Table 2. Characterization of exacerbations in the previous year before visit 1

Показатель	Значение, среднее (СО)
Общее число обострений БА за прошедший год (до визита 1)	2,7 (2,28)
Число тяжелых обострений БА за прошедший год (до визита 1)	1,6 (1,64)
Время, прошедшее с последнего обострения, мес	3,65 (3,05)
Общая продолжительность госпитализаций за прошедший год, дней	7,2 (10,32)
Общее количество дней нетрудоспособности/пропуска учебных занятий из-за обострений БА за прошедший год	11,8 (19,79)
Общее количество дней, в которые пациент не мог заниматься повседневными делами (не связанными с работой/учебой) из-за обострений БА за прошедший год	37,6 (55,06)
Предполагаемые факторы, провоцировавшие обострение, абс. (%)	
Вирусные инфекции	47 (63,5)
Бактериальные инфекции	38 (51,4)
Физические нагрузки	46 (62,2)
Простуда	43 (58,1)
Аллергены животных	20 (27,0)
Пыльца	32 (43,2)
Пищевые продукты	11 (14,9)
Другие аллергены	22 (29,7)
Провоцирующий фактор отсутствовал или не был выявлен	9 (12,16)

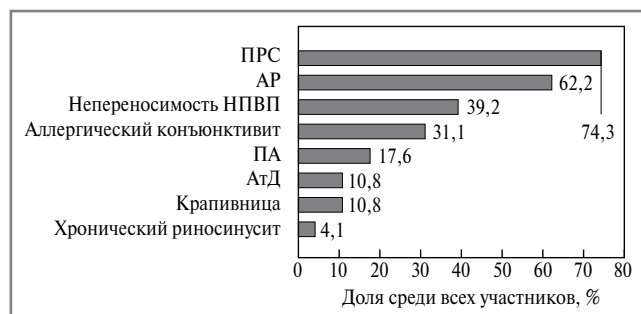


Рис. 1. T2-ассоциированные сопутствующие заболевания ($n=74$), %.

Fig. 1. T2-associated comorbidities ($n=74$), %.

REVEAL у пациентов из Российской Федерации составила 29,4 мес (СО 9,904). Большинство (59,5%; $n=44$) пациентов получали препарат более 30 мес.

В ходе исследования на фоне терапии дупилумабом отмечены следующие изменения:

- **уменьшение выраженности симптомов БА** и сопутствующих T2-заболеваний. Средний балл по ACQ-6 постепенно снижался, составив 0,9 балла (СО 0,92) на 24-м месяце лечения. Наблюдалось снижение среднего балла по шкале РОЕМ до 8,0 балла (СО 4,00) на 12-м месяце, снижение средних значений по Визуальной аналоговой шкале, валидированной для пациентов с аллергическим ринитом, с минимальным уровнем на 24-м месяце до 23,3 балла (СО 24,39), снижение средних значений по SNOT-22 до 20,9 балла (СО 16,23) к 24-му месяцу лечения дупилумабом;
- **улучшение функции легких.** Наблюдалось постепенное увеличение преБД ОФВ₁ с максимальным значением 2,790 л (IQR 2,005; 3,110) на 9-м месяце исследования и сохранением результата на уровне 2,565 л (IQR 1,940; 2,980) к 24-му месяцу. Выявлено постепенное снижение прироста ОФВ₁ после приема БД: на 9-й месяц данное значение составило 0,236 л (СО 0,2562), или 10,663% (СО 12,7974). Изменение показателей функции легких с течением времени представлено на рис. 2;
- **снижение уровней воспалительных биомаркеров.** Отмечена тенденция к снижению FeNO с течением времени (рис. 3, а), с наиболее выраженным снижением FeNO к 3-му месяцу исследования: 12,0 ppb (IQR 7,0; 19,0), т.е. -12,0 ppb (-62,5%) от ИУ, медианное значение на 24-м месяце: 11,5 ppb (IQR 8,0; 17,5), т.е. -11,5 ppb или -52,7% от ИУ. Снижение концентрации общего IgE крови наблюдали на протяжении всего исследования (рис. 3, б): 53,00 МЕ/мл (IQR 22,25; 137,30) через 12 мес лечения, 36,70 МЕ/мл (IQR 11,76; 82,00) – через 24 мес. Наблюдалось относительно стабильные значения общего количества эозинофилов с тенденцией к снижению в процессе лечения (рис. 3, в), незначительное увеличение показателя выявлено на 18-м месяце ($0,480 \times 10^9$ клеток/л, IQR 0,270; 0,850), с постепенным снижением к 24-му месяцу ($0,430 \times 10^9$ клеток/л, IQR 0,300; 0,760).

Использование ресурсов здравоохранения

Среднее количество экстренных обращений за медицинской помощью – вызовов бригады скорой медицинской помощи по поводу БА – на момент начала исследования составило 0,5 случая (СО 0,96) на пациента. В ходе исследо-

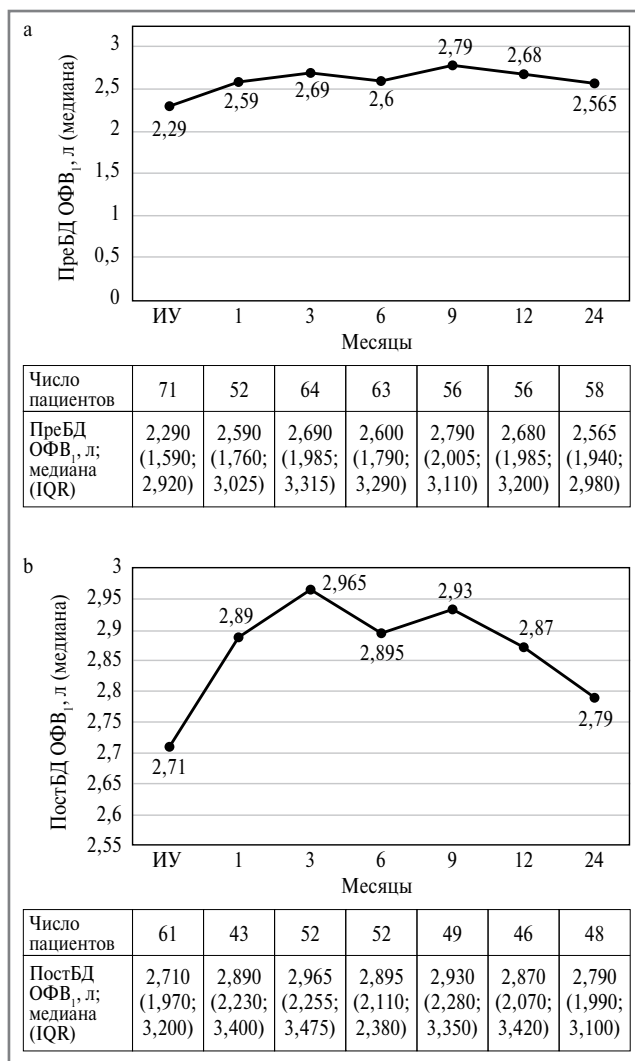


Рис. 2. Изменение показателей функции внешнего дыхания: а – преБД ОФВ₁; б – постБД ОФВ₁.

Fig. 2. Changes in respiratory function indices.

вания зарегистрировано 4 случая экстренных обращений: 3 из них произошли на 12-м месяце, 1 – на 24-м месяце лечения. На ИУ среднее число госпитализаций в связи с обострением БА составляло 1,5 случая на человека (СО 0,67). К 12-му месяцу исследования зарегистрировано 3 эпизода госпитализации по поводу обострения БА, все – у одного пациента. На момент начала исследования пациенты в среднем совершали 3,0 незапланированных визита к врачу (СО 2,24). При этом 34,2% ($n=25$) участников посещали пульмонолога, а 24,7% ($n=18$) обращались к аллергологу-иммунологу. В течение 24 мес исследования всего на 73 пациентов зафиксировано 7 внеплановых визитов: 2 – к аллергологу-иммунологу, 2 – к пульмонологу, 1 – к врачу первичного звена (терапевту), 2 – к специалистам других профилей.

Терапия дупилумабом продемонстрировала значительное снижение ИРЗ у пациентов с БА. На фоне лечения наблюдали уменьшение средней продолжительности госпитализаций, числа экстренных обращений за медицинской помощью и госпитализаций в связи с обострением БА. Снизилось количество внеплановых визитов к врачам, включая обращения к узким специалистам, что указывает на улучшение контроля заболевания и снижение ИРЗ.

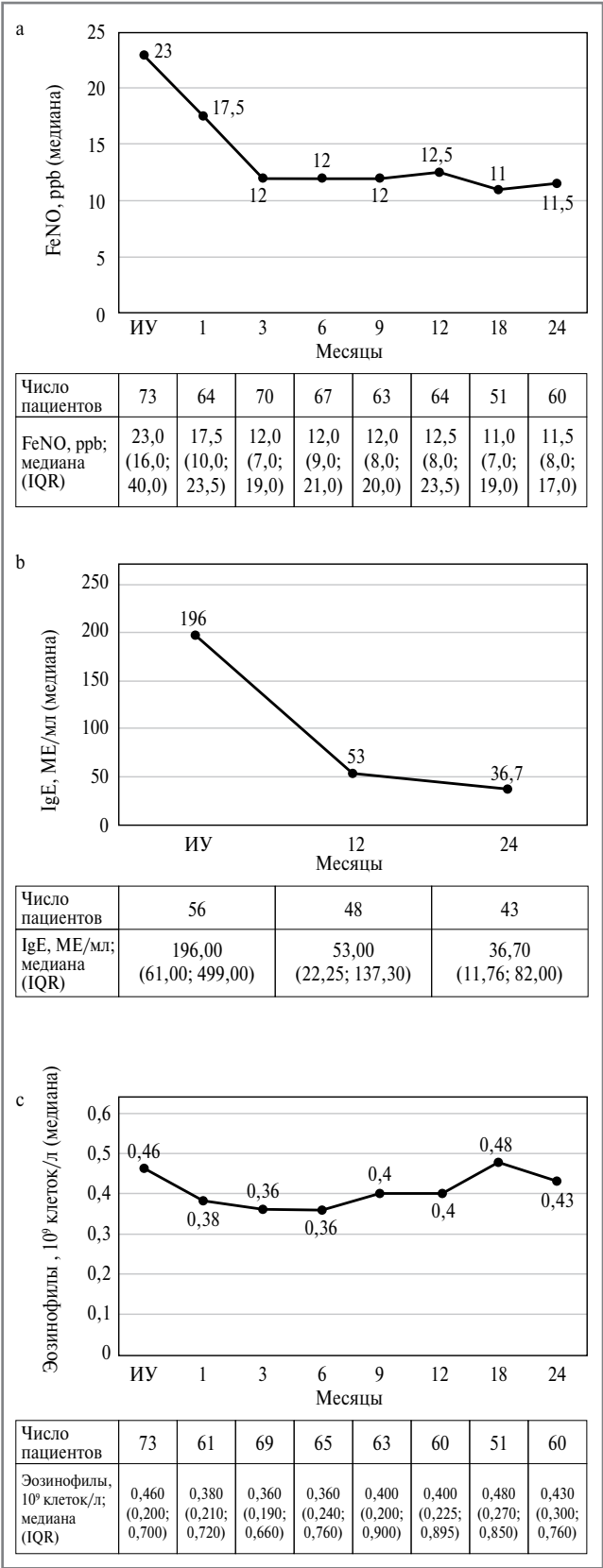


Рис. 3. Изменение уровня маркеров Т2-воспаления:
a – FeNO; **b** – IgE; **c** – эозинофилов в крови.

Fig. 3. Changes in T2 inflammatory marker levels.

Данные по безопасности

Связанные с лечением нежелательные явления выявлены у 7 (9,5%) пациентов. Только 1 человек досрочно прекратил прием дупилумаба из-за развившихся нежелательных явлений на 1-м месяце лечения.

Обсуждение

Большая часть исследуемой российской популяции – женщины (60,8%), старше 40 лет (73,0%), со средним индексом массы тела (МТ) 26,71 кг/м². Средний возраст постановки диагноза БА – 34,3 года. Отмечены относительно высокие уровни эозинофилов крови (0,460×10⁹ клеток/л), 74,3% имели сопутствующий ПРС, 39,2% – непереносимость НПВП. Обострения чаще провоцировали неаллергические триггеры (инфекции, физическая нагрузка). Выявленные характеристики пациентов соотносятся с фенотипом тяжелой эозинофильной астмы с поздним дебютом, неоднократно описанным в литературе [4–6].

Согласно GINA 2024 тяжелая БА характеризуется отсутствием контроля симптомов или их прогрессирующим ухудшением, несмотря на максимальные оптимизированные дозы ИГКС-длительно действующих β₂-агонистов, устранение модифицируемых факторов, потенциально препятствующих эффективной терапии [4]. Хотя критерии тяжелой БА не входили в критерии включения данного исследования, соответствие большинства участников 5-й ступени лечения и необходимость дополнительной биологической терапии позволяют предположить соответствие им.

Наличие сопутствующих заболеваний (ПРС, АР, непереносимости НПВП, ПА, АтД, крапивницы) подтверждает концепцию Т2-воспаления, обусловленного взаимодействием генетических и экологических факторов. В этом процессе участвуют цитокины интерлейкин-4, 5 и 13, способствующие эозинофильной инфильтрации, гиперпродукции слизи и ремоделированию тканей, что приводит к развитию БА, АтД, ПРС, эозинофильного эзофагита и других Т2-зависимых заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением и повышенной экспрессией IgE [7–10]. Для оценки активности воспаления и фенотипа заболеваний используют биомаркеры: FeNO, общий IgE, эозинофилы крови и мокроты [11, 12].

Результаты приведенного промежуточного анализа согласуются с РКИ, подтверждающими эффективность дупилумаба при тяжелой эозинофильной астме [13–15]. Отмечены устойчивое улучшение функции легких на протяжении минимум 24 мес, снижение маркеров Т2-воспаления и улучшение контроля симптомов как БА, так и сопутствующей Т2-патологии. В данном исследовании доля пациентов с сопутствующим ПРС составила 74,3% (n=55), что существенно выше показателей из других исследований, учитывающих наличие сопутствующих Т2-заболеваний у пациентов с БА, получающих дупилумаб, например 22,0% общей популяции в исследовании TRAVERSE, в которое вошли пациенты из исследований QUEST И VENTURE [16]. Учитывая большую долю пациентов с сопутствующим ПРС, снижение показателя SNOT-22 с умеренного влияния заболевания на качество жизни (62,1 балла) на минимальное влияние (20,9 балла) является важным клиническим результатом применения препарата в условиях рутинной клинической практики.

Долгосрочная безопасность терапии подтверждена в 144-недельном продленном исследовании фазы III TRAVERSE [16, 17]. В рамках исследования REVEAL такие выводы не могут быть сделаны на данном этапе, поскольку значительная часть участников (36,5%; n=27) еще не достигла финального визита на 36-м месяце (144 нед) лечения.

Однако положительный опыт других исследований позволяет ожидать аналогичных результатов: генно-инженерная биологическая терапия, в частности дупилумаб, доказала эффективность в отношении улучшения функции легких [14, 16, 18–26], контроля симптомов [16, 18, 21, 23–27], снижения активности Т2-воспаления [20, 24, 27, 28], повышения качества жизни [20, 21, 26, 27, 29], уменьшения частоты обострений [14, 16, 18, 20–26, 30] и сокращения доз ГКС [30–32].

Ключевым ограничением исследования является отсутствие контрольной группы, что не позволяет однозначно установить причинно-следственную связь между применением дупилумаба и наблюдаемыми клиническими эффектами. Однако приведенное ограничение характерно для большинства RWE-исследований, целью которых является не доказательство эффективности (уже установленной в РКИ), а оценка результатов применения препарата в условиях рутинной практики у более гетерогенной популяции пациентов.

Стоит подчеркнуть, что небольшой объем выборки ($n=74$) недостаточен для формулирования надежных выводов RWE-исследования на текущем этапе, особенно для отдельных подгрупп пациентов, например с АтД. Данный анализ носит предварительный характер. Финальный анализ предполагает учет характеристик и результатов лечения всех пациентов из Российской Федерации, включенных в исследование REVEAL, по мере завершения ими исследования.

Заключение

В исследовании REVEAL, направленном на изучение характеристик пациентов, получающих дупилумаб для лечения БА в условиях рутинной клинической практики, выявлен преобладающий фенотип заболевания – тяжелая эозинофильная астма с поздним дебютом, а также продемонстрировано улучшение течения как основного, так и имеющихся у большинства пациентов сопутствующих Т2-заболеваний, в частности ПРС, что соответствует уже имеющимся результатам РКИ. Однако для получения окончательных выводов необходимо дождаться завершения исследования, так как значительная часть участников еще не достигла финальной точки. Использование RWE в сочетании с РКИ позволяет более точно оценить терапевтические эффекты дупилумаба, а также выявить факторы, потенциально препятствующие достижению максимального эффекта в реальных условиях его применения.

Конфликт интересов. О.М. Курбачева, И.В. Гамова, Г.Л. Игнатова, А.А. Камелева, О.П. Уханова, Э.В. Чурюкина сообщают о получении гонораров от АО «Санофи Россия» во время проведения исследования, а также гонораров за чтение лекций. А.В. Астафьев и О.А. Белик являются сотрудниками АО «Санофи Россия».

Disclosure of interest. O.M. Kurbacheva, I.V. Gamova, G.L. Ignatova, A.A. Kameleva, O.P. Ukhanova, E.V. Churyukina report receipt of lecture fees and fees from JSC "Sanofi Russia" during the research. A.V. Astafyev, O.A. Belik are employees of JSC "Sanofi Russia".

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проводилось при финансовой поддержке компании АО «Санофи Россия».

Funding source. The study was conducted with financial support by JSC "Sanofi Russia".

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами центров, принимавших участие в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethical committees of the research centres. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АР – аллергический ринит
АтД – атопический дерматит
БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИРЗ – использование ресурсов здравоохранения
ИУ – исходный уровень
МТ – масса тела
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПА – пищевая аллергия
постБД – после приема бронходилататора
преБД – до приема бронходилататора
ПРС – полипозный риносинусит

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СО – стандартное отклонение
ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire) – опросник по оценке контроля бронхиальной астмы из 6 вопросов
FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
IgE – иммуноглобулин Е
IQR – межквартильный размах
POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) – пациент-ориентированная оценка экземы
ppb – частей на миллиард
RWE (Real-World Evidence) – рутинная клиническая практика
SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – опросник для оценки исходов со стороны околоносовых пазух и полости носа из 22 пунктов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brown T, Jones T, Gove K, et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801444. DOI:10.1183/13993003.01444-2018
2. Andrade C. Poorly Recognized and Uncommonly Acknowledged Limitations of Randomized Controlled Trials. *Indian J Psychol Med*. 2025;47(1):83-5. DOI:10.1177/02537176241297953
3. PRospEctiVe charactErization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reaL World Setting. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550962>. Accessed: 03.04.2025.
4. Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update. *Indian Pediatr*. 2024;61(8):781-8.
5. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):336-41. DOI:10.1016/j.jaci.2013.04.052
6. de Boer GM, Tramper-Stranders GA, Houweling L, et al. Adult but not childhood onset asthma is associated with the metabolic syndrome, independent from body mass index. *Respir Med*. 2021;188:106603. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106603
7. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(7):915-31. DOI:10.1111/cea.13954
8. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res*. 2022;8(3):100576-2021. DOI:10.1183/23120541.00576-2021
9. Striz I, Golebski K, Strizova Z, et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(9):727-53. DOI:10.1042/CS20190281
10. Ji T, Li H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. *Front Immunol*. 2023;14:1149203. DOI:10.3389/fimmu.2023.1149203
11. Maison N, Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102288. DOI:10.1183/13993003.02288-2021
12. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(2):169-80. DOI:10.1016/j.anai.2022.02.021
13. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-102. DOI:10.1111/all.14221
14. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-546. DOI:10.1056/NEJMoa1804092
15. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-66. DOI:10.1056/NEJMoa1304048
16. Berger P, Menzies-Gow A, Peters AT, et al. Long-term efficacy of dupilumab in asthma with or without chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(2):215-24. DOI:10.1016/j.anai.2022.11.006
17. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVELER): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11-25. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00322-2
18. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2230-320. DOI:10.1056/NEJMoa2106567
19. Bacharier LB, Guilbert TW, Katelaris CH, et al. Dupilumab Improves Lung Function Parameters in Pediatric Type 2 Asthma: VOYAGE Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):948-59. DOI:10.1016/j.jaip.2023.12.006
20. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30307-5
21. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-48. DOI:10.1007/s12325-018-0702-4
22. Pavord ID, Casale TB, Corren J, et al. Dupilumab Reduces Exacerbations Independent of Changes in Biomarkers in Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(7):1763-72. DOI:10.1016/j.jaip.2024.03.031
23. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516-26. DOI:10.1016/j.jaip.2019.08.050
24. Maspero JF, Antila MA, Deschildre A, et al. Dupilumab Efficacy in Children With Type 2 Asthma Receiving High- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids (VOYAGE). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(12):3303-32. DOI:10.1016/j.jaip.2024.08.038
25. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):240-4 [Sergeeva GR, Emelyanov AV. Effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):240-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202626
26. Фомина Д.С., Федосенко С.В., Бобрикова Е.Н., и др. Эффективность дупилумаба в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и atopического дерматита. *Терапевтический архив*. 2023;95(7):568-73 [Fomina DS, Fedosenko SV, Bobrikova EN, et al. Efficacy of dupilumab in real practice in the treatment of severe forms of asthma and atopic dermatitis (comparative retrospective study). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):568-73 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.07.202309
27. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):41-9.e2. DOI:10.1016/j.anai.2018.08.005
28. Jackson DJ, Bacharier LB, Phipatanakul W, et al. Dupilumab pharmacokinetics and effect on type 2 biomarkers in children with moderate-to-severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(1):44-51.e4. DOI:10.1016/j.anai.2023.03.014
29. Fiocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J*. 2023;62(5):2300558. DOI:10.1183/13993003.00558-2023
30. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
31. Domingo C, Maspero JF, Castro M, et al. Dupilumab Efficacy in Steroid-Dependent Severe Asthma by Baseline Oral Corticosteroid Dose. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1835-83. DOI:10.1016/j.jaip.2022.03.020
32. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Dupilumab Reduces Oral Corticosteroid Use in Patients With Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: An Analysis of the Phase 3, Open-Label Extension TRAVELER Trial. *Chest*. 2022;162(1):46-55. DOI:10.1016/j.chest.2022.01.071

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.05.2025



OMNIDOCTOR.RU