

Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике

Д.С. Фомина^{1,2}, О.А. Мухина¹, М.С. Лебедкина², М.К. Гаджиева¹, Е.Н. Бобрикова¹, Д.О. Синявкин¹, В.В. Паршин¹, А.А. Чернов^{1,3}, А.С. Белевский⁴

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В Руководстве Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААС) по биологической терапии бронхиальной астмы (БА) сделан акцент на необходимости уточнения алгоритмов назначения биологических препаратов с выделением предикторов ответа и определением сроков его достижения с учетом коморбидности. Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное анти-иммуноглобулин-Е(IgE)-антитело класса IgG1, используемое для лечения тяжелой рефрактерной атопической БА (АтБА) и целого ряда IgE-опосредованных заболеваний. Омализумаб имеет наибольший опыт применения по профилю «аллергология и иммунология». Важно, что детальное описание портретов пациентов-«неответчиков» позволит своевременно пересмотреть терапию и рационально планировать индивидуальный курс лечения, что является необходимым условием применения таргетной терапии. Используя рутинные методы, возможно провести оптимальное обследование для фенотипирования гетерогенной когорты пациентов с тяжелой БА.

Цель. Выявить предикторы отсутствия ответа на анти-IgE-терапию омализумабом пациентов с тяжелой АтБА и установить оптимальные сроки оценки эффективности с помощью ретроспективного анализа данных регистра по биологической терапии по профилю аллергологии и иммунологии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование проводилось на базе специализированного референс-центра в период с июня 2017 по август 2021 г. Из клинико-динамической наблюдательной системы «Регистра биологической терапии по профилю аллергологии-иммунологии» отобраны 135 пациентов с тяжелой АтБА с причинно-значимой круглогодичной сенсibilизацией, получавших омализумаб в соответствии с рекомендациями актуальной версии GINA. Режим дозирования и кратность введения омализумаба соответствовали инструкции по применению препарата. Оценка эффективности терапии проводилась во временных точках 4, 6 и 12 мес. Пациенты в процессе терапии условно подразделялись на «ответчиков» и «неответчиков» по критериям: показатель по опроснику АСТ менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов; данные функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 80%); сочетание двух перечисленных критериев. При статистической обработке данных использовались медиана, интерквартильный размах. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При количественных сравнениях использован U-тест Манна-Уитни, анализ Краскела-Уоллиса, критерий χ^2 Фишера.

Результаты. Выделены разнородные подгруппы пациентов, отличающиеся по срокам недостижения ответа, а также достигающие критериев «неответчиков» на лечение, причем информативность модифицируемых и немодифицируемых факторов отличалась в разных точках динамического наблюдения. В ходе анализа сконструированы 2 профиля пациентов-«неответчиков», при совмещении которых выявлены наиболее значимые предикторы «неответа». Один из клинических фенотипов, а именно сочетание тяжелой АтБА с триадой Самтера, соответствовал характеристикам пациента-«неответчика» при переключении на другие биологические препараты: возраст дебюта около 30 лет, женский пол, тяжелые обострения БА при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и высокий уровень эозинофилии.

Заключение. Полученные данные являются по сути рекомендациями для назначения анти-IgE-терапии пациентам с тяжелой АтБА в реальной клинической практике и иллюстрируют гипотезу патогенетической гетерогенности тяжелой БА с феноменом перекрывающихся фенотипов.

Ключевые слова: анти-IgE-терапия, омализумаб, предикторы «неответа», тяжелая атопическая астма

Для цитирования: Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Гаджиева М.К., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Паршин В.В., Чернов А.А., Белевский А.С. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2022;94(3):413–419. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201437

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-3794-4991

Лебедкина Марина Сергеевна – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9545-4720

Гаджиева Мирана Курбановна – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-8899-0851

Бобрикова Елена Николаевна – зав. консультационно-диагностическим отделением Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-6534-5902

✉ **Daria S. Fomina.** E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Olga A. Mukhina. ORCID: 0000-0002-3794-4991

Marina S. Lebedkina. ORCID: 0000-0002-9545-4720

Mirada K. Gadzhieva. ORCID: 0000-0001-8899-0851

Elena N. Bobrikova. ORCID: 0000-0002-6534-5902

Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice

Daria S. Fomina^{1,2}, Olga A. Mukhina¹, Marina S. Lebedkina¹, Mirada K. Gadzhieva¹, Elena N. Bobrikova¹, Dmitry O. Sinyavkin¹, Vasilii V. Parshin¹, Anton A. Chernov^{1,3}, Andrey S. Belevskiy⁴

¹City Clinic Hospital №52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Guidelines on Biological Therapy for Bronchial Asthma of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) identified a number of controversial issues for additional outcome analysis using randomized clinical trials and data from routine clinical practice. In particular, there is unmet need to clarify algorithms for prescribing biologicals using predictor's of response and its timing, taking into account risk factors and multimorbidity. Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody of IgG1 class used for the treatment of severe refractory atopic bronchial asthma (BA) and a variety of IgE-mediated diseases. Among biological agents, this "pioneer molecule" has the greatest experience in the "allergology and immunology" profile. Detailed description of the "nonresponders" portraits will allow to perform the therapy response assessment on time and facilitate rational planning of individual therapy, which is a prerequisite for biologicals era. Using only routine methods, it is possible to perform initial and dynamic screening to phenotype a heterogeneous cohort of patients with severe asthma and chose the optimal strategy.

Aim. To identify predictors of nonresponse to omalizumab anti-IgE therapy in patients with severe atopic BA and to establish optimal timing of efficacy assessment using retrospective analysis of data from the Biologic Therapy Registry of Allergology and Immunology in routine clinical practice.

Materials and methods. A retrospective single-center registry study was conducted at the Allergy and Immunology Reference Center from June 2017 to August 2021. 135 patients with severe BA, with confirmed perennial sensitization, who received omalizumab according to the recommendations of the current version of GINA, were selected from the clinical and dynamic observational system (registry). Dosing regimen and administration frequency of omalizumab were determined in accordance with the instructions for the drug. Assessment of therapy efficacy was performed at the time point 4, 6 and 12 months. Patients were subgrouped into "responders" and "non-responders" according to the following criteria: ACT score less than 19 and/or difference between initial ACT score in dynamics less than 3 points; forced expiratory volume in the first second less than 80%; combination of these two criteria. Nonparametric methods of descriptive statistics were used in data processing: median, interquartile range. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis one-way analysis of variance, and Fisher's χ^2 test were used to compare quantitative characteristics.

Results. Heterogeneous subgroups of patients differing in reaching the criteria of "non-responders" to treatment were identified; the informativity of modifiable and unmodifiable factors differed at time-points of dynamic observation. In the differential analysis, two profiles of "nonresponders" were defined in combination with the most significant predictors of "nonresponse" to omalizumab. According to the data obtained, one of the clinical phenotypes, namely the combination of severe asthma with the Samter's triad, corresponded to the characteristics of the patient "nonresponders": age of onset is about 30 years, females, severe exacerbations of BA while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, accompanied with high levels of eosinophilia.

Conclusion. The data obtained illustrates the hypothesis of pathogenetic heterogeneity of severe BA with the phenomenon of overlapping phenotypes and can serve as an additional orienteer for creating the individual plan of anti-IgE therapy in real clinical practice.

Keywords: anti-IgE therapy, omalizumab, predictors of non-response, severe atopic asthma

For citation: Fomina DS, Mukhina OA, Lebedkina MS, Gadzhieva MK, Bobrikova EN, Sinyavkin DO, Parshin VV, Chernov AA, Belevskiy AS. Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):413–419. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201437

Введение

Последние несколько десятилетий признано, что бронхиальная астма (БА) базируется на гетерогенных состояниях, приводящих к общим симптомам. Выделение различных фенотипов привело к разработке инновационных подходов к стратификации пациентов с тяжелой БА. Пять биологических препаратов (БП), блокирующих определенные иммунологические механизмы, в настоящий момент доступны на 5-й ступени терапии [1] тяжелой неконтролируемой БА: омализумаб – анти-иммуноглобулин-Е (IgE), мепализумаб и реслизумаб – анти-интерлейкин-5, бенрализумаб ИЛ-5 (ИЛ-5R α), дупилумаб (двойной ингибитор ИЛ-4, 13).

В Руководстве Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) по применению БП

отмечена актуальность изучения характеристик пациентов-«ответчиков», субоптимальных реакций на терапию, определения предикторов отсутствия ответа, его сроков, продолжительности лечения, разработки правил переключения с одного БП на другой [2]. По заключению Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, выявление мультиморбидности – неотъемлемая часть лечения тяжелой БА, а мультиморбидные с БА заболевания являются независимыми предикторами ее исходов [3].

В рамках IgE-ассоциированного концепта нюансы биологической терапии, включая мультиморбидный статус, наиболее широко освещены при терапии омализумабом [4]. Омализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, полученное методами рекомбинант-

Синявкин Дмитрий Ованесович – зав. отд-нием клинико-диагностической лаборатории №1 ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-9222-7987

Паршин Василий Владимирович – врач-рентгенолог, зав. рентгеновским отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-3783-3412

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Белевский Андрей Станиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6050-724X

Dmitry O. Sinyavkin. ORCID: 0000-0002-9222-7987

Vasilii V. Parshin. ORCID: 0000-0003-3783-3412

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Andrey S. Belevskiy. ORCID: 0000-0001-6050-724X

ной ДНК, точнее антитело IgG1, которое связывает свободный циркулирующий IgE [4]. Омализумаб зарегистрирован в Российской Федерации по следующим показаниям: персистирующая atopическая БА (АтБА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у пациентов в возрасте 6 лет и старше, и по другим показаниям*.

Влияние мультиморбидности на эффективность терапии омализумабом носит противоречивый характер. Опубликованы данные, что среди пациентов, у которых симптомы АтБА плохо контролируются или контролируются частично, более высокую статистически значимую распространенность имеют такие заболевания, как ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический полипозный риносинусит (ХПРС), хронические заболевания легких, ассоциированные с курением, непереносимость ацетилсалициловой кислоты и психические расстройства [5]. Однако другие авторы сообщают об одинаковой эффективности омализумаба среди пациентов как с сопутствующими, так и без сопутствующих заболеваний [6]. В руководстве ЕААСИ по биологической терапии подчеркнута нехватка данных об эффективности использования омализумаба среди пациентов с коморбидным статусом для лечения тяжелой АтБА [4].

Материалы и методы

Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование проводилось на базе специализированного референс-центра аллергологии и иммунологии в период с июня 2017 по август 2021 г. На основании анализа данных из клинико-динамической наблюдательной системы отобраны 135 пациентов с тяжелой АтБА, с причинно-значимой круглогодичной сенсibilизацией, получавших омализумаб в соответствии с актуальной версией рекомендаций GINA [1]. Отбор пациентов проводился на основании заключения профильной комиссии. До представления пациента комиссии больным в обязательном порядке проводилось комплексное обследование, попытка нивелирования факторов недостижения контроля на ингаляционной терапии, уточнение актуального спектра сенсibilизации, уровня общего IgE, функциональные исследования, лабораторные параметры, включающие уровень эозинофилов крови, компьютерная томография и консультации смежных специалистов, если это было необходимо.

Критерии включения:

- 1) наличие тяжелой БА, симптомы которой остаются неконтролируемыми, несмотря на применение высоких доз иГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами;
- 2) наличие по крайней мере 2 (и более) обострений, требующих применения системных ГКС в течение минимум 3 дней, или госпитализации за год до начала терапии омализумабом;
- 3) подтвержденная круглогодичная сенсibilизация (бытовая, эпидермальная, грибковая) методами кожного тестирования и/или определением специфических IgE в сыворотке крови.

Критерии невключения:

- 1) отсутствие подтвержденной круглогодичной сенсibilизации;
- 2) наличие у пациента зарегистрированных побочных явлений при введении омализумаба в других центрах;

- 3) соотношение массы тела (кг) и уровня общего IgE в сыворотке, исходно находящееся вне рекомендованного режима дозирования омализумаба (табличные значения для расчета дозы).

Режим дозирования омализумаба определялся с учетом инициального уровня общего IgE и массы тела согласно табличным значениям в инструкции по применению препарата. Пациенты получали инъекции омализумаба в Центре согласно режиму, определенному на старте терапии (1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед). Один раз в 4 нед производилась оценка проводимой терапии с помощью заполнения опросника АСТ (Asthma Control Test), проведения спирометрии с определением уровня объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Данные о пациентах на всех визитах заносились в «Динамическую систему наблюдения по применению биологической терапии». Оценка эффективности терапии проводилась в следующие сроки: 4, 6 и 12 мес. При ведении регистра учитывалось наличие у когорты пациентов Т2-коморбидностей: аллергического ринита/аллергического конъюнктивита (АР+АК), atopического дерматита, хронической крапивницы, перекрестной и истинной пищевой аллергии, ХПРС, а также модифицируемых коморбидных факторов: ожирения, неконтролируемой ГЭРБ, курения; кроме того, уточнялось наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Пациенты, получавшие омализумаб, условно дифференцировались как «ответчики» и «неответчики». Для первичного отбора отсутствия ответа на омализумаб использованы следующие критерии [1]:

- 1) показатель по опроснику АСТ менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов;
- 2) данные функции внешнего дыхания (ОФВ₁ менее 80%);
- 3) сочетание двух перечисленных критериев.

При отсутствии эффективности анти-IgE-терапии на определенных временных промежутках (в зависимости от клинической ситуации) пациентам назначалась другая биологическая терапия вместо омализумаба. Всего на другой БП переключены 15 пациентов: 6 – на меполизумаб, 3 – на бенрализумаб, 1 – на реслизумаб, 5 – на дупилумаб.

Статистические методы. При ненормальном распределении выборки использовались непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе «IBM SPSS STATISTICS V-22». При сравнении количественных характеристик был использован U-тест Манна–Уитни, а также односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для сравнения качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера.

Результаты

В табл. 1 представлены характеристики пациентов с тяжелой АтБА, получавших анти-IgE-терапию омализумабом. В исследуемой группе (135 человек) преобладали женщины (70%), длительность тяжелой БА определялась по продолжительности приема высоких доз иГКС и/или системных ГКС и в среднем составляла 12 лет. Ожирение, курение встречались у каждого 5-го пациента, а у 12% пациентов определялась непереносимость НПВП.

Для определения мультиморбидного фенотипа представлена характеристика сочетаний Т2-ассоциированных

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата омализумаб (ЛСР-000082 с изм. от 04.10.2021, ЛП-004376 с изм. от 21.05.2021, ЛП-006487 с изм. от 24.05.2021). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Ссылка активна на 10.03.2022

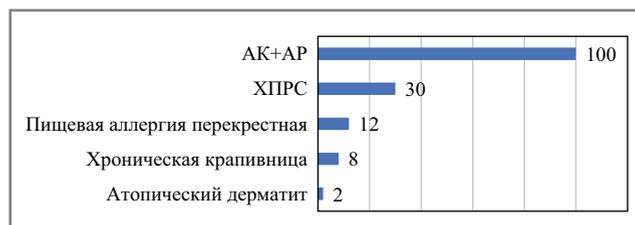
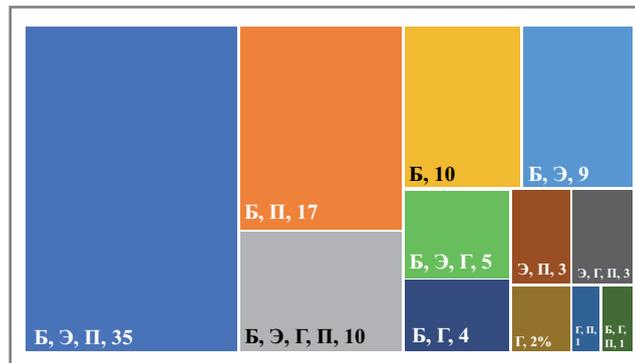
Таблица 1. Характеристики пациентов с тяжелой АгБА, получающих анти-IgE-терапию омализумабом**Table 1.** Characteristics of patients with severe atopic asthma receiving anti-IgE therapy with omalizumab

Признак	Значение
Возраст/медиана (q1–q3)	49 (39–58) лет
Возраст/среднее (ст. откл.)	50 (14)
ИМТ/медиана (q1–q3)	27 (17–43)
ИМТ/среднее (ст. откл.)	27 (6)
ИМТ>30 кг/м ²	26%
НПВП-непереносимость	16,9%
Пол, %:	
мужчины	31,6
женщины	68,4
Эозинофилы (старт терапии)/медиана (q1–q3)	210 (100–496)/мкл
Среднее (ст. откл.)	309 (272)/мкл
Эозинофилы (окончание терапии)/медиана (q1–q3)	300 (170–433)/мкл
Среднее (ст. откл.)	343 (290)/мкл
IgE (старт терапии)/медиана (q1–q3)	280 (116–432) кЕ/л
Среднее (ст. откл.)	331 (310) кЕ/л
IgE (окончание терапии)/медиана (q1–q3)	390 (204–593) кЕ/л
Среднее (ст. откл.)	529 (702) кЕ/л
ОФВ ₁ , % от должных величин (старт терапии)/медиана (q1–q3)	76 (59–90)%
Среднее (ст. откл.)	75 (23)%
ОФВ ₁ , % от должных величин (окончание терапии)/медиана (q1–q3)	77 (60–90)%
Среднее (ст. откл.)	78 (24)%
Дебют заболевания/медиана (q1–q3)	28 (25–64) лет
Дебют заболевания /среднее (ст. откл.)	29 (18)
Длительность высоких доз иГКС терапии/медиана (q1–q3) = = длительность тяжелой БА	12 (4–21) лет
Среднее (ст. откл.)	14 (8)
Курение	18%
Ожирение	26%
ГЭРБ	6,7%

заболеваний в исследуемой группе пациентов (рис. 1). Все больные с тяжелой АгБА страдали АР+АК, 30% пациентов имели ХПРС. У 13,4% пациентов диагностированы одновременно 3 и более Т2-ассоциированных заболевания.

У большинства пациентов сенсibilизирующие агенты представлены набором из нескольких факторов (рис. 2). Почти у 1/2 пациентов имелось одновременно 3 сенсibilизирующих агента, а у 10% – 4. Наиболее распространенным типом сенсibilизации была бытовая (89%). Грибковая сенсibilизация определена у 26% пациентов. В 12% случаев сенсibilизация БА представлена в моноварианте: бытовая (10%), грибковая (2%).

Несмотря на общую положительную клиническую динамику, у пациентов с тяжелой АгБА, находившихся на

**Рис. 1.** Т2-ассоциированные заболевания у пациентов с АгБА, получавших анти-IgE-терапию омализумабом (%).**Fig 1.** T2-associated diseases in patients with atopic bronchial asthma who received anti-IgE therapy with omalizumab (%).**Рис. 2.** Варианты сочетания типов сенсibilизации у пациентов с БА, получавших анти-IgE-терапию омализумабом (%).

Примечание. Б – бытовая сенсibilизация, Э – эпидермальная сенсibilизация, Г – грибковая сенсibilизация, П – пыльцевая сенсibilизация.

Fig 2. Options for combining types of sensitization in patients with bronchial asthma who received anti-IgE therapy with omalizumab (%).**Таблица 2.** Пациенты, которые не ответили на терапию омализумабом (%)**Table 2.** Patients who did not respond to omalizumab therapy (%)

Критерий эффективности	4 мес	6 мес	12 мес
Достижение АСТ 19 баллов и более	47	52	48
Разница в АСТ 3 балла и более в сравнении со стартом терапии	43	50	35
Достижение ОФВ ₁ более 80%	48	51	48
Комбинация ОФВ ₁ более 80%+АСТ 19 и более	72	71	76

терапии омализумабом в течение года, оставались «неответчиками» на лечение по разным критериям эффективности. Процент «неответчиков» представлен в табл. 2.

Каждый месяц с момента старта терапии небольшая доля пациентов становилась «ответчиками»/«неответчиками», изменяя свой статус: 4% пациентов – каждый месяц до 6-го месяца терапии; 8% пациентов – после полугода терапии (рис. 3).

Через 4 мес после старта терапии достоверно влияли на снижение эффективности омализумаба (АСТ-тест 19 и более, ОФВ₁ более 80%) следующие факторы: курение, более старший возраст пациентов (медиана – 54 года). Большая продолжительность терапии ГКС (медиана – 12 лет vs

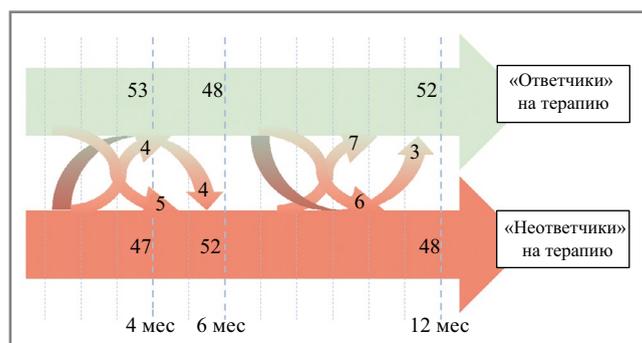


Рис. 3. Частота перехода пациентов между категориями «ответчиков» и «неответчиков» на анти-IgE-терапии омализумабом (%).

Fig. 3. Frequency of transition of patients between categories of "responders" and "non-responders" on anti-IgE therapy with omalizumab (%).

8,5 года), свидетельствующая о большом стаже тяжелой БА, влияла на наличие ответа по показателю эффективности – АСТ 19 и более; сочетание 3 и более типов сенсibilизации у одного пациента снижало шанс ответа на терапию по критерию АСТ-тест «+3 и более» в сравнении со стартом.

Через 6 мес после старта терапии на снижение эффективности омализумаба (АСТ-тест 19 и более, ОФВ₁ более 80%) влияли: старший возраст (медиана – 58 лет), а также женский пол. Ожирение, ХПРС, более поздний дебют БА на этом временном промежутке способствовали тенденции к снижению уровня ответа на терапию.

Через 12 мес после старта терапии достоверно сказывались на снижении эффективности омализумаба (АСТ-тест 19 и более, ОФВ₁ более 80%) ХПРС, ожирение, возраст. Перекрестная пищевая аллергия, курение достоверно снижали ответ на терапию по критерию АСТ-тест «+3 и более» в сравнении с моментом инициации биологической терапии. Высокий уровень IgE, женский пол, НПВП-непереносимость, а также поздний дебют БА имели тенденцию к снижению уровня ответа на терапию через 12 мес после старта.

Таким образом, можно выделить модифицируемые факторы, влияющие на отсутствие ответа на терапию омализумабом на разных этапах: курение, ожирение, уровень IgE, обострения ХПРС.

Наиболее структурно выглядит **профиль пациента** с АтБА с неэффективной терапией омализумабом через год после старта. Это пациент среднего возраста, с индексом массы тела (ИМТ) более 30, наличием ХПРС, возможно – НПВП-непереносимостью, а также с поздним дебютом БА.

У 15 (11%) пациентов в реальной клинической практике совершен переход с терапии омализумабом на другие БП. В **табл. 3** указаны достоверные отличия между пациентами с осуществленным переходом на другой БП и пациентами, оставшимися на терапии омализумабом.

Пациентам с БА осуществлялся переход на другой вид терапии из-за отсутствия эффективности терапии омализумабом: эти пациенты не достигали контроля по данным АСТ-теста на момент перехода, имели достоверно более высокий уровень эозинофилов, среди них чаще встречались ХПРС, НПВП-непереносимость, курение, грибковый тип сенсibilизации.

Обсуждение

Представленные результаты получены при анализе достаточно объемной когорты больных (135 человек) в масштабах реальной клинической практики. Информация

Таблица 3. Характеристики пациентов, которым осуществлен переход на другой тип биологической терапии при минимальном курсе лечения 16 нед

Table 3. Characteristics of patients who switched to another type of biological therapy with a minimum course of treatment of 16 weeks

Характеристики	Переход с терапии омализумабом (n=15)	Продолжение терапии омализумабом (n=130)	P
АСТ на момент перехода, баллы	16 (11–20)	20 (16–23)	0,04
Эозинофилы до терапии, ед/мкл	460 (200–680)	200 (100–418)	0,04
Эозинофилы на момент перехода, ед/мкл	680 (350–841)	283 (130–378)	<0,001
Пищевая истинная аллергия, асб. (%)	3 (20)	5 (4)	0,014
ХПРС, асб. (%)	11 (73)	30 (25)	<0,001
НПВП-непереносимость, асб. (%)	7 (47)	16 (13)	0,001
Грибковая сенсibilизация, асб. (%)	7 (47)	28 (23)	0,05
Курение, асб. (%)	7 (47)	17 (14)	0,002

данного регистрового исследования полезна для процесса реализации персонализированного подхода при применении анти-IgE-терапии.

Полученные данные по оптимальному сроку оценки ответа на омализумаб и решению вопроса о прекращении/переключении данного вида лечения совпадают с мнением большинства экспертов и определяются как год со старта терапии при дополнительном контроле на 16 и 24-й неделях. Это мнение находит свое логическое подтверждение в данных **табл. 2**, **рис. 3**. Согласно **табл. 2** процент больных, прекративших терапию омализумабом, в одинаковых долях снижался и равномерно распределялся в течение года. Это косвенно подтверждают данные **рис. 3**. Колебания перехода из группы «ответчиков» в группу «неответчиков» и обратно были примерно одинаковыми на первых 2 этапах, а к концу года переход в зону «ответа» был в 2 раза выше, чем переход в зону «неответа». Однако при применении таргетных БП, в частности омализумаба, необходимо учитывать рентабельность столь длительных сроков лечения [2], поэтому определение предикторов «неответа» на более ранних сроках контроля является выгодным как с клинической, так и экономической точек зрения.

При описании профилей пациентов-«неответчиков» отмечены как модифицируемые, так и немодифицируемые характеристики. Вся группа получавших омализумаб отражала статистически доказанный факт «гендерного сдвига» в сторону женского пола после начала полового созревания у мультиморбидных пациентов, у которых одновременно присутствуют хронический АР и БА [7].

Примерно 1/3 (30,2%) пациентов исследуемой когорты страдали ХПРС, причем в профиле больных, переключенных на другой БП, отмечался высокий уровень эозинофилии и НПВП-непереносимости. По данным литературы, среди

пациентов с ХПРС примерно 30% имеют БА и 15% – непереносимость НПВП; ХПРС связан с тяжелой АтБА и считается предиктором высокой частоты обострений и резистентности к терапии. У большинства (80%) пациентов патогенез ХПРС характеризуется выраженным локальным эозинофильным воспалением с высокой продукцией ИЛ-5 и тканевого IgE [8, 9]. Омализумаб эффективен при лечении БА в сочетании с ХПРС, но определенная часть пациентов не отвечает на терапию [10].

А. Fitzpatrick и соавт. считают, что для сочетания тяжелой БА и ХПРС чаще всего характерны 3 фенотипа: аллергическая астма с ранним/детским дебютом, эозинофильная астма с поздним/взрослым дебютом и аспириносвязанное респираторное заболевание (АСРЗ) [11]. Третий фенотип практически повторяет профиль пациента из группы переключения биологической терапии: возраст дебюта около 30 лет, распространенность среди женщин, тяжелые обострения БА при приеме НПВП и высокий уровень эозинофилии.

В нашей работе гиперэозинофилия статистически достоверно проявила себя при анализе группы «переключения» (см. табл. 3). Принято считать, что повышение уровня эозинофилов в крови или мокроте связано с частыми обострениями БА и тяжестью заболевания и используется для принятия терапевтических решений. Центральная фигура в биологии эозинофилов ИЛ-5 часто коэкспрессируется с другими цитокинами Т2, включая ИЛ-4 и 13, и у лиц с атопией связана с повышенным продуцированием IgE [2]. Это перекрытие между ключевыми патогенетическими путями ужесточает выбор БП для фенотипа эозинофильной астмы [1]. В недавно проведенном исследовании STELLAIR показано, что ответ на омализумаб у пациентов с тяжелой АтБА не зависит от эозинофилов крови, он столь же эффективен у пациентов с «высокими» эозинофилами (≥ 300 кл/мкл), как и в случае низких эозинофилов (< 300 кл/мкл), поэтому изолированно ориентироваться на этот биологический маркер в этом случае не представляется возможным [12]. Возможно, его необходимо комбинировать в сочетании с дополнительными характеристиками и факторами.

Роль IgE-опосредованных аллергических реакций при АСРЗ тоже не ясна. Известно, что до 40% людей с БА страдают триадой Самтера: БА, чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и носовые полипы, а 30% из этой группы пациентов имеют IgE к экологическим аллергенам. Известно, что АСРЗ может существовать как с атопией, так и без нее [13]. В отличие от вышеупомянутого фенотипа с детским дебютом АСРЗ связано преимущественно не с цитокином типа 2 опосредованного заболевания, а с нарушением регуляции липидных медиаторов. В профиле пациента-«неответчика» непереносимость НПВП помимо ХПРС предположительно связана с грибковой сенсибилизацией и ожирением.

Известно, что в случае тяжелой неконтролируемой АтБА моносенсибилизация встречается крайне редко [14]; это еще раз подтверждает обсуждаемые данные. Большинство пациентов когорты имели одновременно по 3 и 4 сенсибилизирующих агента (см. рис. 2). Грибковая сенсибилизация присутствовала в разных сочетаниях у 26% пациентов, в том числе у 2% – в моноварианте. Сенсибилизации к плесневым грибам (СПГ) и грибам рода *Aspergillus* (СГА) являются важными средовыми, характерными для промышленных мегаполисов факторами риска развития неконтролируемого течения АтБА [15].

Омализумаб – эффективное средство лечения БА с СПГ, приводящее к устойчивому улучшению симптомов и снижению числа обострений в течение 24 мес. Данные по эффективности БП при СГА малочисленны [16].

К легко распознаваемым, но трудно поддающимся модификации факторам тяжелой БА с плохим контролем и высоким риском обострений в профиле «неответчиков» принадлежат ожирение и курение. Вопрос эффективности омализумаба у пациентов с АтБА и ожирением нуждается в дальнейшем, более углубленном исследовании, так как только часть пациентов не отвечает на анти-IgE-лечение. Наличие ожирения приводит к снижению эффективности лечения омализумабом. Действие адипокинов и провоспалительных цитокинов, участвующих в деполаризации макрофагов, выделяемых жировой тканью, может способствовать гиперреактивности бронхов с дальнейшим воспалением дыхательных путей при действии определенных триггеров. С. Gu и соавт. в своем письме к редактору определяют ИМТ как критический биологический фактор, который значительно влияет на результаты лечения омализумабом, и предполагают потенциальное использование ИМТ в качестве прогностического биомаркера лечения омализумабом. Авторы в группе «неответчиков» определили высокий уровень в крови долгоживущих CD4+ и СМ Т-клеток, связанный с ИМТ, которые могут поддерживать хроническое воспаление бронхов в ответ на круглогодичные аллергены [17].

Курение является зачастую критерием исключения пациента из клинических исследований, данных об эффективности биологической терапии среди нынешних и бывших курильщиков с хроническими заболеваниями дыхательной системы недостаточно. Данные итальянского регистрового исследования пациентов с тяжелой БА, получавших омализумаб, показали, что бывшие и настоящие курильщики со стажем более 10 пачка/лет были склонны использовать больше короткодействующих β_2 -агонистов, чем некурящие пациенты, несмотря на лечение омализумабом [18].

В рамках принципов точной медицины «излечимые признаки» должны быть идентифицированы и управляемы [2]. Анализ профиля «неответчика» на анти-IgE-терапию еще раз подчеркнул важность контроля индивидуального микробиологического гомеостаза пациента. В частности, при выделении *Staphylococcus aureus* в назальных секретах при ХПРС определяется энтеротоксин – специфический IgE, который связан с интенсивным эозинофильным воспалением, высокой концентрацией IgE и тяжелой коморбидной БА, а сериновый протеазоподобный белок D и другие близкородственные протеиназы, секретируемые *S. aureus*, служат индукторами аллергической БА [10]. Кроме того, вместе с определением СПГ необходимо исключать СГА; при ожирении специфически меняется микробиота кишечника, а курение вызывает дисбиоз слизистых бронхов.

Объединенный профиль пациента-«неответчика» при наличии всех признаков может подсказать, как провести целевой подбор на терапию омализумабом, составить индивидуальный план процесса нейтрализации модифицируемых признаков и коморбидных состояний, включая принцип мультидисциплинарного подхода, тем самым подготовив пациента к следующему этапу лечения, либо добиться контролируемого течения и исключить необходимость в эскалационных схемах терапии.

Заключение

Из анализа предикторов отсутствия ответа на терапию омализумабом может следовать, что тяжелая неконтролируемая БА выходит за рамки клинических фенотипов, и в этом немаловажную роль играет влияние факторов окружающей среды на индивидуальные особенности организма пациента. Смена статуса пациента с тяжелой неконтролируемой АтБА на фоне анти-IgE-терапии из «ответчика» в

«неответчика» и обратно и спектр предикторов «неответа», гетерогенно влияющих на воспалительный эндотип, иллюстрируют гипотезу о гетерогенности БА с феноменом переключаются фенотипов [19].

Для дальнейшего развития клинических регистровых исследований биологической терапии, основанных на реальной клинической практике, необходимо повышение статистической мощности анализа гетерогенных наборов данных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АК – аллергический конъюнктивит
 АР – аллергический ринит
 АСРЗ – аспиринсвязанное респираторное заболевание
 АтБА – атопическая бронхиальная астма
 БА – бронхиальная астма
 БП – биологический препарат
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИЛ – интелейкин

ИМТ – индекс массы тела
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 СГА – сенсibilизация к грибам рода *Aspergillus*
 СПГ – сенсibilизация к плесневым грибам
 ХПРС – хронический полипозный риносинусит
 АСТ – опросник «Asthma Control Test»
 IgE – иммуноглобулин E

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gina Main Report, 2021. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> Accessed: 10.20.2022.
- Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. DOI:10.1111/all.14425
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Euro Respir J*. 2014;43(2):343-73. DOI:10.1183/09031936.00202013
- Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42. DOI:10.1111/all.14221
- Frix AN, Schleich F, Paulus V, et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113944. DOI:10.1016/j.bcp.2020.113944
- Carpagnano GE, Pelaia C, D'Amato M, et al. Switching from omalizumab to mepolizumab: real-life experience from Southern Italy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620929231. DOI:10.1177/1753466620929231
- Keller T, Hohmann C, Standl M, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty – a study by MeDALL. *Allergy*. 2018;73(3):602-14. DOI:10.1111/all.13312
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:607-14. DOI:10.1067/mai.2001.112374
- Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax*. 2000;55(Suppl. 2):S79-83. DOI:10.1136/thorax.55.suppl_2.s79
- Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, et al. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(12):1197-205. DOI:10.1080/17476348.2020.1812388
- Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes – how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):901-8. DOI:10.1016/j.jaip.2017.05.015
- Humbert M, Taillé C, Mala L, et al; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702523. DOI:10.1183/13993003.02523-2017
- Erdogan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):442-8. DOI:10.1016/j.aller.2014.07.008
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227-44 [Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological drug for the treatment of severe bronchial asthma of the T2-endotype. *Pulmonology*. 2020;30(2):227-44 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244
- Wark P, Hussaini S, Holder C, et al. Omalizumab Is an Effective Intervention in Severe Asthma with Fungal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3428-33.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.05.055
- Pizzimenti S, Bussolino C, Badiu I, Rolla G. Itraconazole as 'bridge therapy' to anti-IgE in a patient with severe asthma with fungal sensitisation. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012008462. DOI:10.1136/bcr-2012-008462
- Gu C, Upchurch K, Mamaril-Davis J, et al. Obesity influences the outcomes of anti-IgE (omalizumab) therapy of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(10):1196-9. DOI:10.1111/cea.13696
- Sposato B, Scalese M, Latorre M, et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. *Respir Med*. 2016;119:141-9. DOI:10.1016/j.rmed.2016.09.005
- Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-92. DOI:10.1016/j.jaip.2019.03.008

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022



OMNIDOCTOR.RU