

Регистр как инструмент мониторинга эффективности иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики

В.В.Наумова¹ ✉, Д.В.Киселева¹, К.А.Зыков^{2,3}, Е.К.Бельтюков¹, Е.С.Клячина¹, И.О.Никифорова¹, П.А.Суворков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

Регистры являются уникальным и универсальным механизмом группового и индивидуального подхода к ведению пациентов, в т. ч. с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), нуждающихся в таргетной терапии. **Целью** исследования явилась оценка клинико-организационного потенциала регистра больных ТБА как инструмента группового и индивидуального подхода к ведению пациентов в качестве способа описания и систематизации признаков бронхиальной астмы (БА), коморбидных заболеваний и мониторинга иммунобиологической терапии (ИБТ) (на примере анти-IgE-терапии) у больных ТБА в Свердловской области. **Материалы и методы.** Предметом исследования явился Территориальный регистр больных ТБА Свердловской области (далее – Регистр). Оценка эффективности работы Регистра проводилась по клинико-организационным показателям, включая мониторинг эффективности 3-летней анти-IgE-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом. **Результаты.** С 2016 по 2023 г. включительно в Регистр введены больные ТБА ($n = 198$). По результатам анализа данных Регистра разработаны схемы фенотипирования ТБА и выбора таргетного препарата 1-й и 2-й линии, фенотипирования и выбора таргетного препарата при Т2-воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. За 3 года анти-IgE-терапии омализумабом оценка по результатам теста контроля над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) увеличилась с 9,0 до 19,5 балла, доля пациентов, у которых БА контролируется частично и хорошо, увеличилась в 13,89 раза, частота обострений снизилась на 71,43 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду увеличился на 17,91 %, доля пациентов, нуждающихся в системных глюкокортикостероидах, снизилась на 83,32 %. **Заключение.** Установлено, что клинико-организационный потенциал Регистра больных ТБА как способ описания и систематизации признаков БА, коморбидных заболеваний, мониторинга эффективности и безопасности ИБТ достаточно высок. У больных ТБА с аллергическим компонентом продемонстрирована статистически значимая эффективность 3-летней анти-IgE-терапии.

Ключевые слова: регистр, тяжелая бронхиальная астма, омализумаб, долгосрочная эффективность омализумаба, мониторинг иммунобиологической терапии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Форма Регистра и форма информированного добровольного согласия для включения пациентов в Регистр одобрена Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 8 от 25.10.19). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 8 от 20.11.20).

Благодарности. Статья опубликована при информационной поддержке Акционерного общества «Генериум».

© Наумова В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Наумова В.В., Киселева Д.В., Зыков К.А., Бельтюков Е.К., Клячина Е.С., Никифорова И.О., Суворков П.А. Регистр как инструмент мониторинга эффективности иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 832–844. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-832-844

Registry as a tool for monitoring effectiveness of immunobiological therapy for severe asthma in real clinical practice

Veronika V. Naumova¹ ✉, Darina V. Kiseleva¹, Kirill A. Zykov^{2,3}, Evgeny K. Beltyukov¹, Ekaterina S. Klyachina¹, Irina O. Nikiforova¹, Petr A. Suvorkov¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

- ² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

Registry is a unique and universal mechanism for group and individual approaches to managing patients, including those with severe asthma (SA) who require targeted therapy. **The aim** is to evaluate the clinical and organizational potential of the SA patient registry as a tool for group and individual approaches to patient management, as a way to describe and systematize the signs of bronchial asthma, comorbid diseases, and monitoring immunobiological therapy (using anti-IgE therapy as an example) in patients with SA in Sverdlovsk region. **Methods.** The subject of the study was the Territorial Registry of Patients with SA of the Sverdlovsk region. The registry effectiveness was assessed based on the clinical and organizational indicators, including monitoring the effectiveness of 3-year anti-IgE therapy in patients with SA with an allergic component. **Results.** From 2016 to 2023, both inclusive, 198 patients with SA were entered into the registry. Analysis of the registry data allowed us to develop a scheme for SA phenotyping and selecting the 1st and 2nd line targeted drugs and a scheme for phenotyping and selecting a targeted drug for T2 inflammatory nasal diseases. Over 3 years of anti-IgE therapy with omalizumab, the ACT test increased from 9.00 to 19.50 points, the proportion of patients with partial and good asthma control increased by 13.89 times, the frequency of exacerbations decreased by 71.43%, FEV1 increased by 17.91%, and the proportion of patients requiring systemic corticosteroids decreased by 83.32%. **Conclusion.** The registry of SA patients has high clinical and organizational potential to describe and systematize the signs of bronchial asthma, comorbid diseases, and monitor the effectiveness and safety of immunobiological therapy. The 3-year anti-IgE therapy demonstrates statistically significant effectiveness in patients with SA with an allergic component.

Key words: registry, severe asthma, omalizumab, long-term efficacy of omalizumab, monitoring of immunobiological therapy

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. There was no sponsorship support for the study.

Ethical review. The registry layout and the informed voluntary consent form for inclusion of patients in the registry were approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (No.8 dated October 25, 2019). The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (No.8 dated November 11, 2020).

Acknowledgments. The article was published with the information support of JSC “Generium”.

© Naumova V.V. et al., 2024

For citation: Naumova V.V., Kiseleva D.V., Zykov K.A., Beltyukov E.K., Klyachina E.S., Nikiforova I.O., Suvorkov P.A. Registry as a tool for monitoring effectiveness of immunobiological therapy for severe asthma in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 832–844 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-832-844

В настоящее время лечение больных бронхиальной астмой (БА) регламентировано отечественными и международными клиническими рекомендациями [1, 2]. Ведение пациентов в рамках программы лечения и профилактики БА, включая ступенчатый принцип и оценку эффективности лечения, детализировано, а подход к ведению каждого отдельного больного БА персонализирован. При решении вопроса об оценке эффективности новых методов лечения инициируются клинические рандомизированные исследования с формированием групп пациентов, однако при внедрении новых препаратов и технологий в реальную клиническую практику требуются другие подходы, предполагающие, с одной стороны, определение групп пациентов со схожими биомаркерами, т. е. определение фенотипов, с другой — определение эффективности новых препаратов и технологий в тех фенотипических группах, для которых они наиболее приемлемы [3].

Оптимальным инструментом, с помощью которого возможно объединить процесс формирования групп пациентов по фенотипам, оценить эффективность терапии в этих группах и динамику клинико-функциональных и лабораторных показателей у каждого конкретного пациента, является регистр [4, 5] — уникальный и универсальный механизм группового и индивидуального подхода к ведению пациентов, применяемый в т. ч. для определения фенотипов Т2-воспалительных заболеваний дыхательных путей,

разработки алгоритмов выбора генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и мониторинга эффективности иммунобиологической терапии (ИБТ) тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) в условиях реальной клинической практики.

Целью исследования явилась оценка клинико-организационного потенциала Территориального регистра больных ТБА Свердловской области (далее — Регистр) как инструмента группового и индивидуального подхода к ведению пациентов в качестве способа описания и систематизации признаков бронхиальной астмы (БА), коморбидных заболеваний и мониторинга ИБТ (на примере анти-IgE-терапии) у больных ТБА в Свердловской области.

Материалы и методы

В наблюдательное ретроспективно-проспективное одноцентровое регистровое исследование были включены больные ТБА.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- включение в Регистр;
- подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- тяжелые сопутствующие заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточ-

ность III и IV функционального класса, цирроз печени, хроническая болезнь почек С4, 5, подозрение или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез, интерстициальные заболевания легких).

В 2016 г. разработан Территориальный регистр больных ТБА Свердловской области, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Свердловской области от 28.08.19 № 1670-п «О внесении изменений в Приказ от 24.01.14 № 64-п “Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «Аллергология и иммунология”». Форма Регистра опубликована ранее [6].

Разработана и утверждена маршрутизация больных ТБА,¹ согласно которой врачи-терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, аллергологи-иммунологи для решения вопроса о таргетной терапии направляли пациентов с ТБА в областные и городские консультативные центры (Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная больница № 2», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург», Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»), которые, в свою очередь, представляли пациентов в рамках консилиума ответственному за ведение Регистра больных ТБА главному внештатному специалисту аллергологу-иммунологу Министерства здравоохранения Свердловской области.

В Регистр больных ТБА пациенты набираются ежеквартально с 2016 г. по настоящее время, за исключением случаев «трудной» ТБА. Проведен анализ данных пациентов, включенных в Регистр до IV квартала 2023 г. Оценка фенотипов и мониторинг пациентов проводились по следующим признакам:

- частота обострений БА;
- потребность в системных глюкокортикостероидах (сГКС) и быстродействующих бронхолитических препаратах;
- результаты оценки по тесту контроля над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ); вопросу о качестве жизни больных бронхиальной астмой (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ); опроснику для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции (*22-item SinoNasal Outcome Test* – SNOT-22); визуальной аналоговой шкале;
- вызовы скорой медицинской помощи и госпитализации по причине обострений БА;
- уровень эозинофилов периферической крови;
- показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

Указанные признаки определялись исходно, при включении в Регистр, через 4 и 12 мес. от начала таргетной терапии, далее – каждые 6 мес.

При включении больных ТБА в Регистр проводятся верификация диагноза, фенотипирование ТБА, выбор таргетного препарата и медицинской организации, в которой пациент будет получать ИБТ. Описание организации ИБТ у больных ТБА в Свердловской области и принципы фенотипирования представлены по данным ранее опубликованных материалов [6, 7].

Таргетные препараты назначались больным ТБА согласно инструкциям к препаратам:

- омализумаб вводился подкожно в расчетной дозе каждые 2 или 4 нед.;
- меполизумаб – по 100 мг подкожно 1 раз в 4 нед.;
- реслизумаб – 3 мг / кг внутривенно медленно 1 раз в 4 нед.;
- бенрализумаб – по 30 мг подкожно каждые 4 нед. (первые 3 инъекции), далее – каждые 8 нед.
- дупилумаб – 600 мг подкожно в стартовой дозе, далее – подкожно по 300 мг 1 раз в 2 нед.

Терапия прекращалась в случае неэффективности или при развитии нежелательных явлений.

Исходы исследования. Целесообразность и эффективность регистрового подхода к ведению пациентов может быть оценена с помощью таких клинко-организационных показателей, как количественный учет пациентов, описание и систематизация признаков ТБА и коморбидных заболеваний, а также возможность статистической обработки данных Регистра с определением информативных фенотипических признаков БА и эффективности применяемых ГИБП.

Клинически конечными точками являлась динамика:

- количества баллов по АСТ;
 - уровней контроля над БА;
 - доли пациентов, нуждавшихся в приеме сГКС;
 - ОФВ₁;
 - SNOT-22 за 3 года анти-IgE-терапии омализумабом.
- Контрольными точками являлись следующие:
- исходный визит;
 - 12-й месяц;
 - 24-й месяц;
 - 36-й месяц.

Данный анализ является продолжением наблюдения за пациентами [8].

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech* v. 4.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Расчет размера выборки не проводился.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе обследуемых < 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых > 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

¹ Письмо Министерства здравоохранения Свердловской области от 18.06.19 № 03-01-82/6992 «О порядке направления пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на лечение генно-инженерными биологическими препаратами».

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей; 95%-ные ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона.

Для сравнения ≥ 3 связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью *F*-критерия Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного *t*-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении ≥ 3 зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих ≥ 2 связанных совокупностей, выполнялось с помощью *Q*-критерия Кохрейна. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Регистр больных ТБА представляет собой базу данных, сформированную на основе программы *Microsoft Office Excel*, что дает возможность проводить статистический анализ введенных данных пациентов (кластерный, дисперсионный, корреляционный анализ и др.) в любой временной интервал. При этом важен отбор признаков, которые планируются для оценки фенотипов и мониторинга БА и коморбидных заболеваний (аллергический ринит (АР), хронический риносинусит (ХРС), атопический дерматит (АтД) и др.), а также правильное и безошибочное внесение достоверных данных в Регистр.

Каждому больному присвоен идентификационный номер. Массив данных структурирован на вкладках программы в соответствии с типом данных. Всего Регистр содержит 50 вкладок, в каждой по 198 строк. В августе 2023 г. проведена государственная регистрация Регистра как базы данных «Данные по наблюдению за пациентами с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, получающими таргетную терапию»,² которая представляет собой обезличенную совокупность данных больных ТБА и сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, получающих ГИБП.

В Российской Федерации в 2016 г. для ИБТ ТБА зарегистрирован и включен в Перечень жизненно не-

обходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) только один ГИБП — омализумаб (анти-IgE препарат). В связи с этим в 2016–2018 гг. отобраны пациенты с аллергической ($n = 8$) и смешанной ($n = 1$) ТБА, получавшие анти-IgE терапию (табл. 1, 2). Кроме больных с атопической ($n = 10$) и смешанной ($n = 2$) ТБА, отобранных для анти-IgE-терапии в 2019 г., инициированы еще 2 больных с неаллергической (эозинофильной) ТБА на получение анти-IL-5-терапии меполизумабом. В 2020 г. (I квартал) в Регистр включены 39 пациентов с ТБА (см. табл. 1). Такое существенное увеличение числа больных связано с несколькими причинами: разгруппировкой клинко-статистических групп, проведенной Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ТФОМС), что дало возможность медицинским организациям осуществлять таргетную терапию при меньшей финансовой нагрузке. Все ГИБП, зарегистрированные в Российской Федерации для терапии ТБА, были включены в Перечень ЖНВЛП и ИБТ ТБА стала оплачиваться из средств ТФОМС.

Образовательные мероприятия для врачей, проводимые в административных округах Свердловской области, способствовали развитию маршрутизации больных ТБА. Уменьшение числа включенных в Регистр больных ТБА в следующих кварталах 2020 г. было обусловлено ограничительными мерами по профилактике распространения COVID19.

Необходимо отметить, что число введенных в Регистр и инициированных больных в каждом квартале не совпадает (см. табл. 1). Это объясняется временем, которое требуется для налаживания механизмов поставки препаратов дистрибьюторами и закупки лекарств медицинскими организациями. Например, в 1-й год внедрения таргетной терапии период от введения больных в Регистр до 1-й инъекции составил 176,0 (171,0; 181,0) дней (см. табл. 3). В 2017 и 2018 гг., когда схема закупки омализумаба была отработана, медиана временного интервала от момента введения в Регистр до 1-й инъекции сократилась до 23,0 (19,0; 64,50) и (20,75; 23,75) дней соответственно для 2017 и 2018 гг. (см. табл. 3). В 2020 г. в связи с обновлением приказа только в марте 2020 г. и назначением новых препаратов при ограничениях по COVID-19 интервал увеличился и составил 93,50 (34,25; 179,50) дней. В дальнейшем (2021–2023) сроки уменьшились до 18,0–34,0 дней, т. е. 1-ю инъекцию таргетного препарата больной получал в среднем через 1 мес. после введения в Регистр.

Всего с 2016 г. до окончания 2023 г. инициированы 194 из 198 введенных в Регистр пациентов. После введения в Регистр от лечения ГИБП по личным причинам отказались 3 больных; 1 пациент, введенный в Регистр в 2023 г., инициирован в начале 2024 г.

Всего за 7 лет формирования Регистра введены 114 пациентов из Екатеринбурга и 84 — из муниципальных образований Свердловской области (см.

² Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Данные по наблюдению за пациентами с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, получающими таргетную терапию. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023622647. Оpubл. 02.08.23. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=7E200766-9835-475E-A85F-433545BD1D7F>

Таблица 1
Динамика набора пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Регистр по кварталам (2016–2023)

Table 1
Recruitment of severe asthma patients to the Registry by quarters (2016 – 2023)

Год	Квартал	Число больных	
		введенных в Регистр	иницированных
2016	I	0	0
	II	2	0
	III	0	2
	IV	0	0
	Итого	2	2
2017	I	1	0
	II	0	0
	III	1	2
	IV	1	1
	Итого	3	3
2018	I	1	1
	II	1	0
	III	1	2
	IV	1	1
	Итого	4	4
2019	I	0	0
	II	2	2
	III	3	3
	IV	9	5
	Итого	14	10
2020	I	39	16
	II	4	13
	III	3	20
	IV	9	8
	Итого	55	57
2021	I	6	8
	II	9	7
	III	10	10
	IV	10	8
	Итого	35	33
2022	I	12	14
	II	11	10
	III	8	10
	IV	8	8
	Итого	39	42
2023	I	13	13
	II	17	11
	III	4	9
	IV	12	10
	Итого	46	43
Итого		198	194

табл. 2), что свидетельствует о большей осведомленности врачей Екатеринбурга о возможности проведения таргетной терапии больных ТБА и необходимости активного привлечения областных врачей в процесс выявления новых больных ТБА, нуждающихся в лечении ГИБП.

С 2016 по 2019 г. включительно в Регистре преобладали пациенты с atopической ТБА, наиболее часто назначаемым препаратом был омализумаб. С 2020 г. в Регистр стали чаще вводиться больные с неаллергической (эозинофильной) ТБА и использоваться другие, только что появившиеся в России ГИБП. С 2021 по 2023 гг. примерно с одинаковой частотой назначались анти-IL5 препараты и анти-IL4R-препарат (см. табл. 2).

По результатам анализа данных пациентов, включенных в Регистр, и эффективности проводимой терапии выделены признаки аллергического, неаллергического эозинофильного и смешанного фенотипов Т2 ТБА, разработан алгоритм выбора таргетного препарата 1-й и 2-й линии [7], а результаты объединены в понятную и применимую в рутинной практике схему³ (рис. 1).

Кроме этого, при групповом подходе к ведению больных ТБА, в т. ч. с коморбидными заболеваниями, выделены 3 фенотипа Т2-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Для аллергического фенотипа характерно наличие АР, отсутствие ХРС, положительные аллергологический анамнез и результаты аллергологического обследования. Эозинофильный фенотип определяется при наличии ХРС с полипами / без полипов, уровне эозинофилов крови ≥ 250 кл. / мкл, отрицательном аллергоанамнезе и результатах аллергообследования. Смешанный фенотип характеризуется комбинацией АР и ХРС, эозинофилией крови ≥ 250 кл. / мкл, положительных аллергоанамнезе и результатах аллергообследования. Препаратом выбора при аллергическом фенотипе является омализумаб, альтернативой — дупилумаб. При эозинофильном фенотипе предпочтение отдается меполизумабу с возможной альтернативой в виде дупилумаба. При смешанном фенотипе выбор возможен из всех 3 классов моноклональных антител.^{4–6}

³ Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Схема «фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии / препарата (анти-IgE или анти-IL4R, IL3 или анти-IL5). Патент на промышленный образец RU 141001S. Оpubл. 14.03.24. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PO&id=F1717025-265C-43B1-A493-F369411BE78B>

⁴ Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Способ определения фенотипа хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух при наличии показаний к таргетной терапии. Патент RU 2826780C1. Оpubл. 17.09.24. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2826780C1/ru>

⁵ Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Способ выбора таргетной терапии при хронических Т2-воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. Патент RU 2824263C1. Оpubл. 06.08.24. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2824263C1/ru>

⁶ Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Схема «фенотипы хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух и персонализированный выбор вида генно-инженерной биологической терапии (анти-IgE или анти-IL4R, IL3 или анти-IL5 терапии), при наличии показаний к таргетной терапии. Патент на промышленный образец RU 140363S. Оpubл. 30.01.24. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PO&id=AE4067BA-DB2A-4C90-A740-0C1D849B6614>

Таблица 2
Динамика структуры формирования Регистра больных тяжелой бронхиальной астмой (2016–2023)

Table 2
Breakdown of the patients with severe asthma included in the Registry (2016 – 2023)

		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Всего
Место жительства	Екатеринбург	0	3	4	7	24	21	27	28	114
	Свердловская область	2	0	0	7	31	14	12	18	84
Фенотип	Атопическая	1	3	4	10	17	10	9	15	69
	Неаллергическая эозинофильная	0	0	0	2	28	17	23	22	92
	Смешанная	1	0	0	2	10	8	7	9	37
ГИБП	Омализумаб	2	3	4	12	19	9	5	8	62
	Дупилумаб	0	0	0	0	14	14	16	19	63
	Меполизумаб	0	0	0	2	11	6	4	2	25
	Бенрализумаб	0	0	0	0	7	4	10	17	38
	Реслизумаб	0	0	0	0	4	2	4	0	10

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Таблица 3
Анализ временного интервала между введением больного в Регистр и началом таргетной терапии

Table 3
Analysis of the time interval between patient entry into the Registry and the start of targeted therapy

Показатель	Категории	Интервал «введение в Регистр – инициация», дни			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Год инициации	2016	176,0	171,00–181,00	2	< 0,001*
	2017	23,0	19,00–64,50	3	
	2018	23,0	20,75–23,75	4	
	2019	20,0	14,00–43,00	10	p _{2021–2020} = 0,020
	2020	93,5	34,25–179,50	57	
	2021	28,0	16,00–41,00	33	p _{2022–2020} < 0,001
	2022	18,0	8,75–31,25	42	
	2023	34,0	12,00–60,25	43	p _{2023–2020} = 0,006

Примечание: Me – медиана; * – различия статистически значимы (p < 0,05).

Note: *, the differences are statistically significant (p < 0.05).

Разработана также схема выбора таргетного препарата (рис. 2).

Таким образом, Регистр больных ТБА, нуждающихся в проведении таргетной терапии, явился инструментом анализа клинко-аллергологических и функциональных характеристик пациентов для определения информативных признаков фенотипов ТБА и Т2-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Что касается оценки клинической эффективности группового, регистрового подхода к ведению больных ТБА, то на основании данных Регистра проведен ряд исследований, по результатам которых подтвержден клинко-организационный потенциал Регистра. Так, например, проведено прямое сравнение анти-IgE и анти-IL4R-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом, результаты которого говорят о возможной взаимозаменяемости этих 2 направлений в таргетной терапии ТБА с аллергическим компонентом [9]. Показано также, что больные неаллергической (эозинофильной) ТБА из Регистра Свердловской области

одинаково хорошо отвечали на таргетную терапию меполизумабом и дупилумабом [10].

Кроме этого, на базе данных Регистра проводились исследования эффективности таргетных препаратов всех групп методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») по оценке эффективности:

- меполизумаба у пациентов с тяжелой неаллергической (эозинофильной) БА и сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки в условиях реальной клинической практики [11];
- анти-IL-4,13-терапии (дупилумаба) у коморбидных пациентов в региональном Регистре больных ТБА [12];
- 2-летней анти-IgE-терапии (омализумаба) у больных тяжелой аллергической БА в Свердловской области [8];
- а также причин отмены / смены таргетных препаратов 1-й линии у пациентов с ТБА [13].

Подробно клиническая эффективность группового, регистрового подхода к ведению больных ТБА

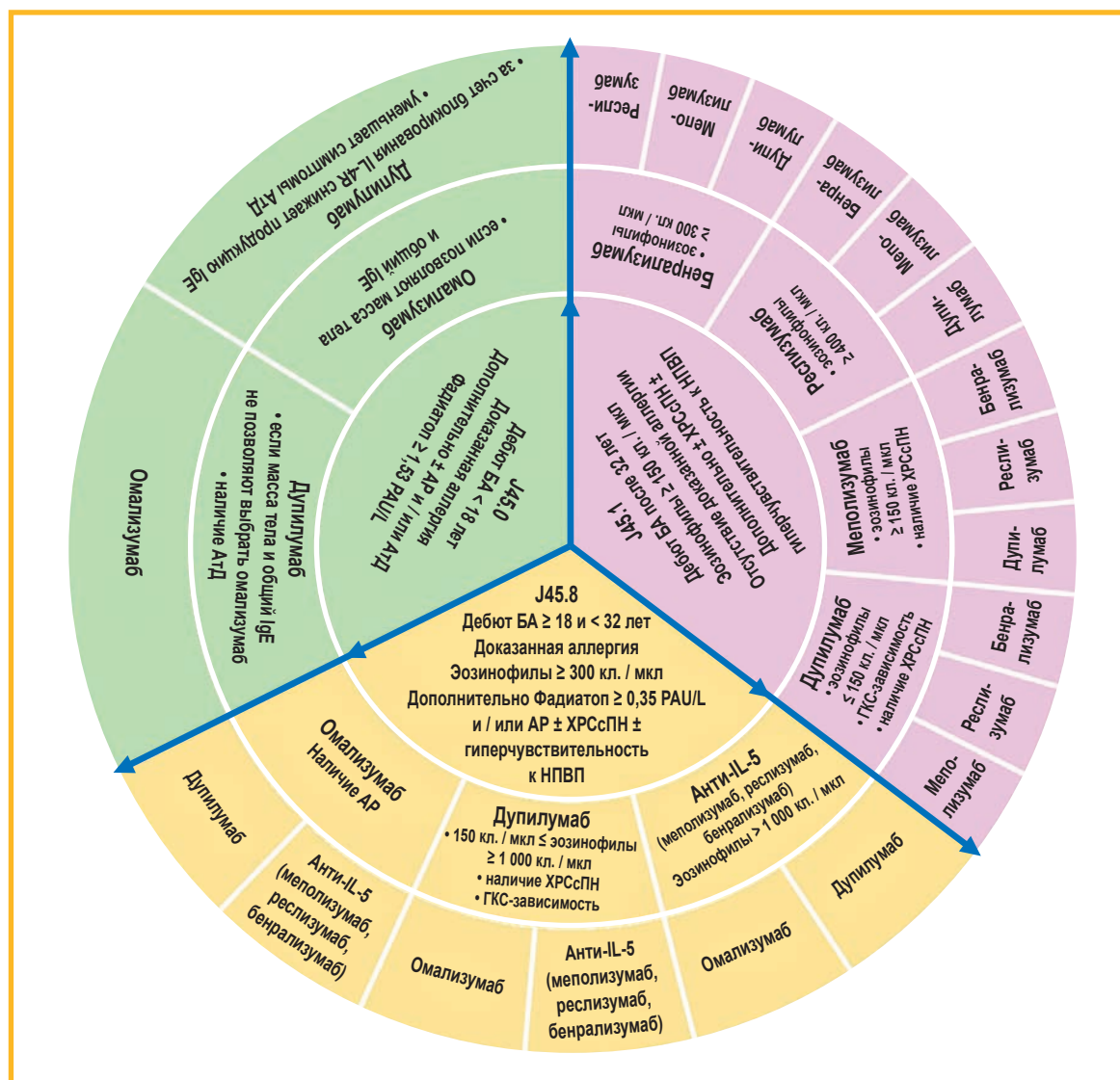


Рис. 1. Схема фенотипирования тяжелой бронхиальной астмы и выбора таргетного препарата 1-й и 2-й линии
Примечание: БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; АД – атопический дерматит; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; J45.0 – аллергическая бронхиальная астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная бронхиальная астма; J45.8 – смешанная бронхиальная астма.
Figure 1. The scheme for severe asthma phenotyping and selecting the 1st and 2nd line targeted drugs

с аллергическим компонентом продемонстрирована на примере наблюдения за пациентами, получавшими омализумаб в течение 3 лет. Омализумаб назначался больным с аллергической и смешанной (аллергическая и неаллергическая) ТБА. К концу 2023 г. число этих пациентов достигло 68 (59 больных с аллергической и 9 – со смешанной БА). Характеристика пациентов представлена в табл. 4.

В течение ≥ 3 лет омализумаб получали 29 пациентов, включенных в Регистр. Анализ эффективности 3-летней таргетной терапии проведен по результатам АСТ ($n = 28$), SNOT-22 ($n = 25$), потребности в сГКС ($n = 29$), показателям частоты обострений ($n = 27$), ОФВ₁ ($n = 25$).

При анализе результатов АСТ (средний балл) выявлено статистически значимое увеличение оценки к 12-му (18,0 (16,75–22,25)), 24-му (20,0 (16,50–22,50)) и 36-му (19,50 (15,0–21,25)) месяцам наблюдения по сравнению с исходными (9,0 (7,0–12,25)) данными

($p < 0,001$). При включении пациентов в исследование только в 1 (3,57 %) случае наблюдался частичный контроль над БА, у остальных 27 (96,43 %) – контроль отсутствовал. К 36-му месяцу терапии омализумабом в 13,89 раза увеличилось число больных с частично контролируемой и контролируемой БА по сравнению с таковыми показателями до начала терапии ($p < 0,001$) (рис. 3).

При увеличении числа пациентов с лучшим контролем над БА статистически значимо снизилось среднее число обострений (с $1,96 \pm 1,49$ (95%-ный ДИ – 1,37–2,55) исходно до $0,59 \pm 0,97$ (95%-ный ДИ – 0,21–0,98) через 12 мес.; $0,56 \pm 0,85$ (95%-ный ДИ – 0,22–0,89) – через 24 мес. и $0,56 \pm 0,80$ (95%-ный ДИ – 0,24–0,87) – через 36 мес. ГИБП на 1 пациента в год ($p < 0,001$).

До старта ГИБП сГКС использовали 18 (62,0 %) пациентов (принимались во внимание пациенты, которым сГКС назначались постоянно и курсами

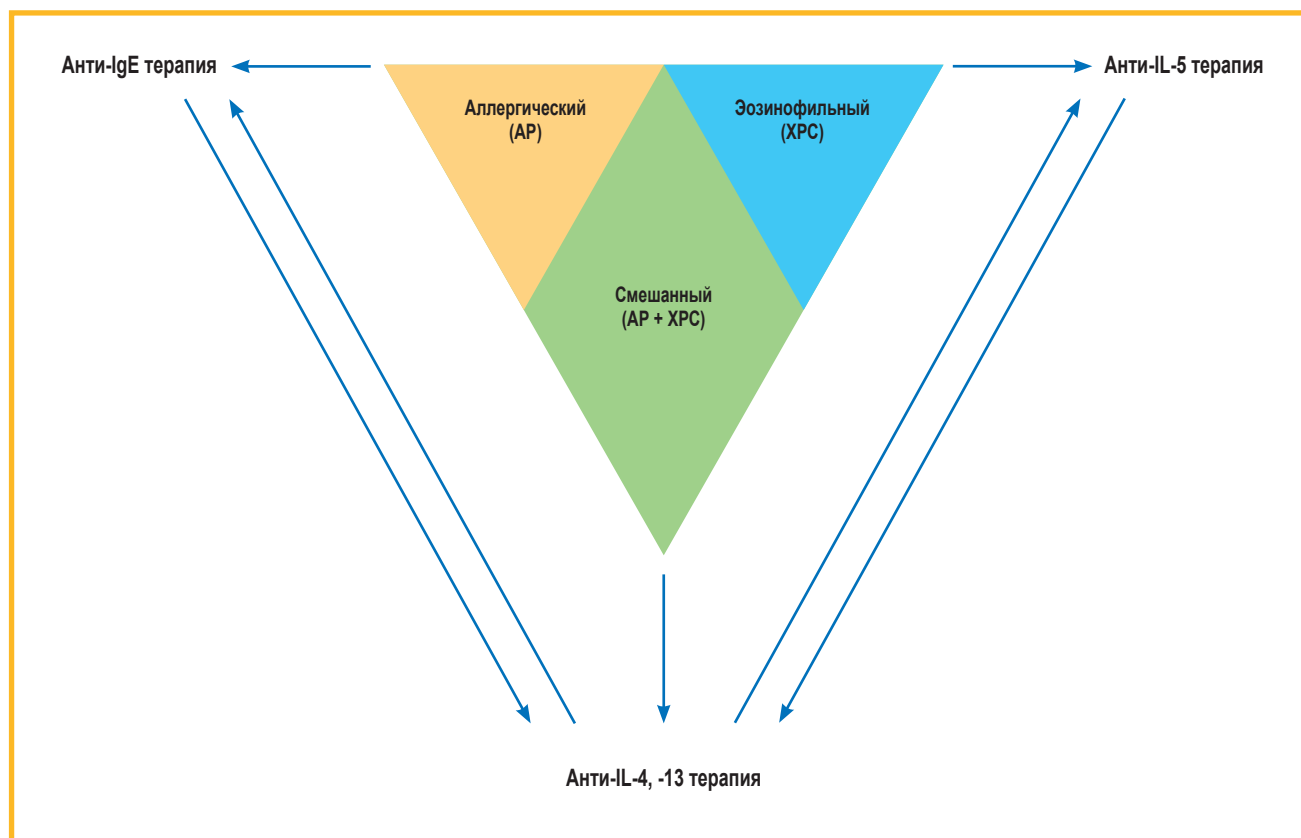


Рис. 2. Схема выбора таргетного препарата для терапии Т2-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей
Примечание: АР – аллергический ринит; ХРС – хронический риносинусит.

Figure 2. The scheme for selecting the targeted drug for the T2-inflammatory upper respiratory tract diseases

Таблица 4
Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой с аллергическим компонентом, получавших омализумаб, по данным Регистра Свердловской области

Table 4
Characteristics of the patients with severe asthma with allergic component who received Omalizumab, according to the Sverdlovsk Region Registry

Показатель	Всего (n = 68)	Фенотип J45.0 (n = 59)	Фенотип J45.8 (n = 9)
Пол, n (%):			
• женский	52 (76,5)	44 (74,6)	8 (88,9)
• мужской	16 (23,5)	15 (25,4)	1 (11,1)
Средний возраст, годы, Me (Q1–Q3):			
• больных	45,0 (34,50–53,25)	44,0 (34,0–53,50)	46,0 (40,0–49,0)
• дебюта БА	10,0 (3,0–20,0)	7,0 (3,0–18,0)	28,0 (16,0–41,0)
ИМТ, кг / м², Me (Q1–Q3)	25,83 (22,50–31,57)	26,16 (22,04–30,97)	24,84 (23,66–31,99)
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%):			
• АР	62 (91,2)	55 (93,2)	7 (77,8)
• ХРСсПН	17 (25,0)	9 (15,3)	8 (88,9)
• ХРСбПН	2 (2,9)	2 (3,4)	0 (0,0)
• АтД	14 (20,6)	14 (23,7)	0 (0,0)
• непереносимость НПВП	6 (8,8)	2 (3,4)	4 (44,4)
Общий IgE, МЕ / л, Me (Q1–Q3)	201,0 (106,55–406,0)	214,40 (102,22– 461,50)	126,0 (115,10–202,43)
Фадиапон, PAU / л, Me (Q1–Q3)	4,32 (2,0–9,0)	4,20 (2,04–9,65)	4,66 (0,74–7,58)

Примечание: J45.0 – аллергическая бронхиальная астма; J45.8 – смешанная бронхиальная астма; Me – медиана; БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; АтД – атопический дерматит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.



Рис. 3. Динамика уровня контроля у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 36 мес. наблюдения на терапии омализумабом
Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 3. Asthma control level in the patients with severe asthma over 36 months of follow-up during the omalizumab therapy

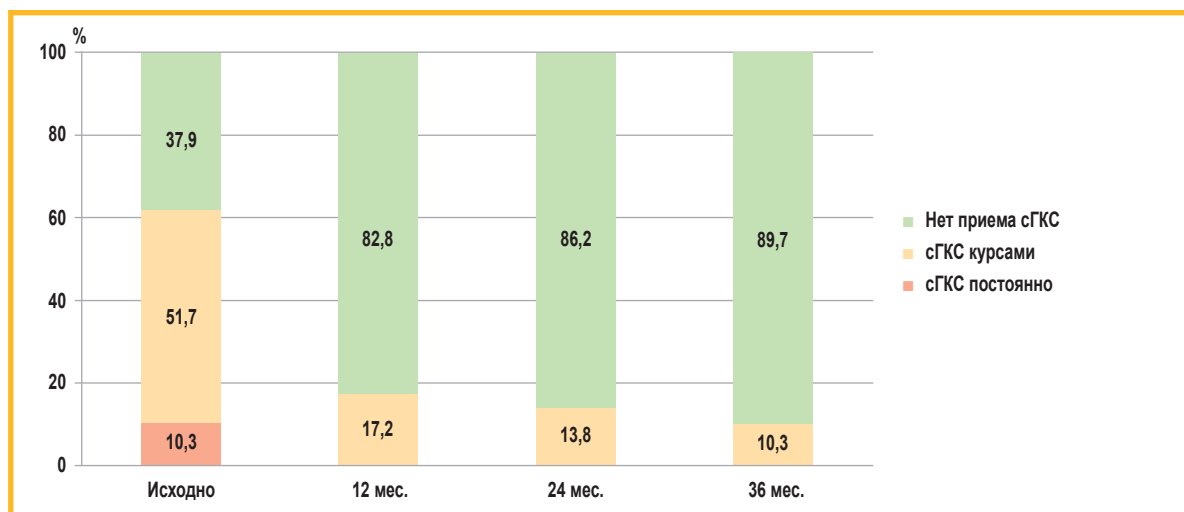


Рис. 4. Динамика потребности в системных глюкокортикостероидах у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 36 мес. наблюдения при терапии омализумабом

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Figure 4. The need for systemic corticosteroids in patients with severe asthma over 36 months of follow-up during the omalizumab therapy

во время обострений). К 12-му месяцу терапии омализумабом потребность в сГКС сократилась в 3,6 раза и сохранялась только у 5 (17,24 %) пациентов с дальнейшей тенденцией к снижению к 24-му (4 (13,79 %)) и 36-му (3 (10,34 %)) месяцу ($p < 0,001$) (рис. 4).

Для оценки функции внешнего дыхания использовался показатель $ОФВ_1$. На протяжении 3 лет наблюдения за пациентами, использующими омализумаб, выявлено значительное увеличение $ОФВ_1$ с исходных $62,60 \pm 20,33$ % (95%-ный ДИ – 54,20–70,99) до $72,82 \pm 20,55$ % (95%-ный ДИ – 64,34–81,30) через 12 мес.; $71,11 \pm 25,12$ % (95%-ный ДИ – 60,74–81,48) – через 24 мес. и $73,81 \pm 23,13$ % (95%-ный ДИ – 64,26–83,36) – через 36 мес. терапии ($p = 0,002$).

Во время терапии омализумабом наблюдалось прогрессивное уменьшение выраженности назаль-

ных симптомов у пациентов с сопутствующими АР и ХРС. Эти данные подтверждены статистически значимым снижением оценки по опроснику SNOT-22 с исходных $48,76 \pm 23,64$ (95%-ный ДИ – 39,0–58,52) до $30,24 \pm 19,49$ балла (95%-ный ДИ – 22,19–38,29) – через 12 мес.; $26,16 \pm 20,13$ (95%-ный ДИ – 17,85–34,47) – через 24 мес. и $25,0 \pm 20,07$ балла (95%-ный ДИ – 16,72–33,28) – через 36 мес. терапии ($p < 0,001$).

Обсуждение

В статье показаны преимущества регистрового подхода к ведению пациентов с ТБА, нуждающихся в таргетной терапии. На основании анализа данных Регистра разработана схема фенотипирования и выбора таргетных препаратов 1-й и 2-й линии. Также Регистр

явился действенным инструментом мониторинга эффективности и безопасности ИБТ.

Регистровый подход активно применяется в мировой практике [14–16], однако несмотря на проведение таргетной терапии ТБА во многих регионах страны, в России по данным анализа базы данных *eLibrary* выявлены записи только о 2 программах для ЭВМ^{7, 8} и 2 регистров,^{9, 10} прошедших государственную регистрацию.

Также ведется Общероссийский регистр ТБА [17]. При поиске опубликованных данных по эффективности таргетной терапии ТБА на базе регистров в Российской Федерации выявлены единичные работы [18–20]. На базе Регистра больных ТБА Свердловской области проведен комплекс исследовательских работ, включающих описание характеристик пациентов с ТБА [7], уточнение признаков фенотипов и разработку алгоритма выбора таргетных препаратов (статья готовится к публикации), оценку эффективности препаратов разных классов моноклональных антител и причин отмены / смены препаратов 1-й линии [8–13].

По данным зарубежных работ показана эффективность омализумаба при долгосрочном применении в течение 2–5 лет [21–25]. В опубликованный в 2019 г. систематический обзор по краткосрочной и долгосрочной эффективности омализумаба были включены 42 исследования, проведенных в 2008–2018 гг. [26], 3 из которых проводились в течение 3 лет [27–29], 1 – в течение 4 лет [30], остальные – меньшей продолжительности. По данным этого обзора в исследованиях продолжительностью ≥ 36 мес. продемонстрировано 56,6%-ное (разброс – 24–109 %) улучшение оценки по АСТ по сравнению с исходными показателями, увеличение ОФВ₁ на 26 (19–42) %, снижение доли пациентов, нуждавшихся в сГКС (83,1 %), и снижение числа обострений БА на 70,7 %. При сравнении с результатами настоящего 3-летнего наблюдения выявлено совпадение по снижению частоты обострений на 71,43 % и доли пациентов, принимавших сГКС, на 83,32 %. Увеличение показателей ОФВ₁ у пациентов, включенных в Регистр за 3 года терапии омализумабом, составило 17,91 %, это меньше таковых данных зарубежных исследований, тогда как увеличение оценки по АСТ на 116,67 % превысило результаты, полученные по данным других исследований.

Заключение

Таким образом, клинко-организационный потенциал Регистра больных ТБА как инструмента группового

и индивидуального подхода к ведению пациентов в качестве способа описания и систематизации признаков БА, коморбидных заболеваний и мониторинга ИБТ, делает возможным определение наиболее информативных фенотипических признаков ТБА и сопутствующих воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, выделение групп пациентов по фенотипам, сравнение эффективности таргетной терапии в зависимости от применяемого ГИБП и фенотипа заболевания; позволяет разрабатывать фенотип-ориентированные алгоритмы таргетной терапии.

Большое значение имеет разработанный Регистр больных ТБА как способ мониторинга клинко-функциональных и лабораторных показателей на уровне групп пациентов и отдельно взятых больных ТБА. Наглядным примером группового подхода к оценке эффективности ИБТ ТБА в условиях реальной клинической практики в рамках Регистра является исследование эффективности 3-летней анти-IgE-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом.

В результате проведенного исследования доказана высокая эффективность длительной (3-летней) терапии омализумабом, назначенной в соответствии с оптимизированным алгоритмом выбора ГИБП, у пациентов с аллергической и смешанной ТБА. Терапия омализумабом характеризуется статистически значимым улучшением качества жизни (по AQLQ), уровня контроля (по АСТ), функции внешнего дыхания (ОФВ₁) и уменьшением выраженности назальных симптомов (по SNOT-22).

Список сокращений

АР – аллергический ринит
АтД – атопический дерматит
БА – бронхиальная астма
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ЖНВЛП – Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
ИМТ – индекс массы тела
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
сГКС – системные глюкокортикостероиды
ТБА – тяжелая бронхиальная астма
ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования
ХРС – хронический риносинусит
ХРСБПН – хронический риносинусит без полипов носа
ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа

⁷ Костина Н.Е., Шарапова Ю.А., Лесина В.С. и др. Регистр пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2024661045. Оpubл. 15.05.24. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=6991E862-092B-46C7-8E31-6C5623654C96>

⁸ Лысенко М.А., Фомина Д.С., Белевский А.С. и др. Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022664431. Оpubл. 29.07.22. Доступно на: [#](https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=44868DD9-941E-400A-B88B-6D1E9F68F93D)

⁹ Черненко Ю.В., Вороникова Н.А., Андреева А.Н., Балашова Е.В. Региональный регистр детей и подростков, больных бронхиальной астмой. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2022622901. Оpubл. 16.11.22. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=F33F37EB-627F-40B3-A2E5-02DB971A937A>

¹⁰ Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Клинко-функциональные особенности тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2020620051. Оpubл. 15.01.20. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=D66A0959-3303-476D-9F98-E7FD8E09781D>

AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник о качестве жизни больных бронхиальной астмой
 АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой
 SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции

Литература

- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Дата обращения: 26.10.24].
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: October 26, 2024].
- Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021; (1): 56–63. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63.
- Иванов А.В., Семькин В.Н. Ведение пациентских регистров, на основании которых регуляторные органы могут принимать решения в отношении лекарственных препаратов. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023; 3 (1): 41–50. DOI: 10.37489/2782-3784-myrdw-30.
- Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика*. 2011; (4): 3–7. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/registry-patsientov-struktura-funktsii-vozmozhnosti-ispolzovaniya>
- Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В. и др. Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области. *Российский аллергологический журнал*. 2021; 18 (1): 6–17. DOI: 10.36691/RJA1414.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии. *Медицинский совет*. 2024; 18 (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х. и др. Эффективность двухлетней анти-IgE терапии у больных тяжелой аллергической бронхиальной астмой в Свердловской области. *Медицинский совет*. 2023; 17 (4): 8–17. DOI: 10.21518/ms2023-050.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4Rα-терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024; 18 (9): 74–86. DOI: 10.21518/ms2024-195.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2023; 17 (20): 16–25. DOI: 10.21518/ms2023-308.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжелой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике. *Российский аллергологический журнал*. 2022; 19 (1): 67–79. DOI: 10.36691/RJA1519.
- Наумова В.В., Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Старикова Я.Р. Анти-IL-4,13-стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжелой бронхиальной астмой. *Российский аллергологический журнал*. 2022; 19 (4): 435–446. DOI: 10.36691/RJA1580.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. и др. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: смена биологического препарата в реальной клинической практике – причины и следствие. *Российский аллергологический журнал*. 2023; (4): 439–454. DOI: 10.36691/RJA15993.
- van Bragt J.J.M.H., Adcock I.M., Bel E.H.D. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
- Cushen B., Koh M.S., Tran T.N. et al. Adult severe asthma registries: a global and growing inventory. *Pragmat. Obs. Res.* 2023; 14: 127–147. DOI: 10.2147/POR.S399879.
- Park S.Y., Fowler S., Shaw D.E. et al. Comparison of asthma phenotypes in severe asthma cohorts (SARP, U-BIOPRED, ProAR and COREA) from 4 continents. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024; 16 (4): 338–352. DOI: 10.4168/aaair.2024.16.4.338.
- Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю. и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713.
- Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедева М.С. и др. 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.
- Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедева М.С. и др. Регистровый анализ пациентов с тяжелой аллергической астмой и клинически значимой сенсibilizацией к грибковым аллергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (3): 170–176. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201442.
- Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А. и др. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 149–158. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877.
- Grimaldi-Bensouda L., Zureik M., Aubier M. et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143 (2): 398–405. DOI: 10.1378/chest.12-1372.
- Braunstaal G.J., Chen C.W., Maykut R. et al. The eXpErience registry: the “real-world” effectiveness of Omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (8): 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
- Eisner M.D., Zazzali J.L., Miller M.K. et al. Longitudinal changes in asthma control with Omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS study. *J. Asthma*. 2012; 49 (6): 642–648. DOI: 10.3109/02770903.2012.690477.
- Vennema M.C., Pérez D.L.L., Bardagi S. et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry – some new approaches. *J. Asthma*. 2012; 49 (4): 416–422. DOI: 10.3109/02770903.2012.668255.
- Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J. et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without Omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 560–567.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007.
- MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of Omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
- López T.J.J., Contreras E.A., del Pozo M.E. et al. Real life study of three years Omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015; 43 (2): 120–126. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.008.
- Dal Negro R.W., Tognella S., Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on Omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J. Asthma*. 2012; 49 (8): 843–848. DOI: 10.3109/02770903.2012.717659.
- Özgür E.S., Özge C., İlvan A., Naycı S.A. Assessment of long-term Omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma long-term Omalizumab treatment in severe asthma. *J. Asthma*. 2013; 50 (6): 687–694. DOI: 10.3109/02770903.2013.792348.
- Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D. et al. Long-term Omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 77–82. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.004.

Поступила: 13.10.24
 Принята к печати: 13.11.24

References

- Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Bronchial asthma]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Accessed: October 26, 2024] (in Russian).
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: October 26, 2024].
- Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Borovskaya V.G. [Review of real-world data study]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2021; (1): 56–63. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63 (in Russian).
- Ivanov A.V., Semykin V.N. [Maintaining patient registries, on the basis of which regulatory authorities can make decisions regarding medicines]. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva*. 2023; 3 (1): 41–50. DOI: 10.37489/2782-3784-myrrwd-30 (in Russian).
- Yagudina R. I., Litvinenko M.M., Sorokovikov I.V. [Patient registers: structure, function, use]. *Farmakoekonomika*. 2011; (4): 3–7 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/registry-patsientov-struktura-funktsii-vozmozhnosti-ispolzovaniya> (in Russian).
- Beltyukov E.K., Shelyakin V.A., Naumova V.V. et al. [Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2021; 18 (1): 6–17. DOI: 10.36691/RJA1414 (in Russian)
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice]. *Meditsinskiy sovet*. 2024; 18 (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177 (in Russian).
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Abdullaev V.Ch. et al. [Efficacy of two-year anti-IgE therapy in patients with severe allergic bronchial asthma in Sverdlovsk region]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (4): 8–17. DOI: 10.21518/ms2023-050 (in Russian).
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4Ra therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet*. 2024; 18 (9): 74–86. DOI: 10.21518/ms2024-195 (in Russian).
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Direct comparative study of the effectiveness of Mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (20): 16–25. DOI: 10.21518/ms2023-308 (in Russian).
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Kiseleva D.V. [Efficacy of anti-IL-5 therapy with Mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2022; 19 (1): 67–79. DOI: 10.36691/RJA1519 (in Russian).
- Naumova V.V., Kiseleva D.V., Beltyukov E.K., Starikova Ya.R. [Anti-IL-4, 13 strategy in management of comorbid patients in the regional register of severe bronchial asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2022; 19 (4): 435–446. DOI: 10.36691/RJA1580 (in Russian).
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Kiseleva D.V. et al. [Targeted therapy for severe asthma: switching biological agents in real clinical practice, causes, and consequences]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2023; 20 (4): 439–454. DOI: 10.36691/RJA15993 (in Russian).
- van Bragt J.J.M.H., Adcock I.M., Bel E.H.D. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
- Cushen B., Koh M.S., Tran T.N. et al. Adult severe asthma registries: a global and growing inventory. *Pragmat. Obs. Res.* 2023; 14: 127–147. DOI: 10.2147/POR.S399879.
- Park S.Y., Fowler S., Shaw D.E. et al. Comparison of asthma phenotypes in severe asthma cohorts (SARP, U-BIOPRED, ProAR and COREA) from 4 continents. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024; 16 (4): 338–352. DOI: 10.4168/aaair.2024.16.4.338.
- Belevskiy A.S., Nenasheva N.M., Kravchenko N.Yu. et al. [Data from the Russian severe asthma registry (RSAR)]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.2.01713 (in Russian).
- Fomina D.S., Mukhina O.A., Lebedkina M.S. et al. [Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (3): 413–419. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.2.01437 (in Russian).
- Fomina D.S., Mukhina O.A., Lebedkina M.S. et al. [Registry analysis of patients with severe allergic asthma and clinically relevant sensitization to fungal allergens treated with genetically engineered biologics]. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (3): 170–176. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201442 (in Russian).
- Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Dobrynina E.A. et al. [The long-term Omalizumab therapy in children with severe persistent uncontrolled asthma: evaluation of the outcomes according to the data of the hospital patient registry]. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2018; 15 (2): 149–158. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877 (in Russian).
- Grimaldi-Bensouda L., Zureik M., Aubier M. et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143 (2): 398–405. DOI: 10.1378/chest.12-1372.
- Braunstaal G.J., Chen C.W., Maykut R. et al. The xPeRience registry: the “real-world” effectiveness of Omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (8): 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
- Eisner M.D., Zazzali J.L., Miller M.K. et al. Longitudinal changes in asthma control with Omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS study. *J. Asthma*. 2012; 49 (6): 642–648. DOI: 10.3109/02770903.2012.690477.
- Vennera M.C., Pérez D.L.L., Bardagí S. et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry – some new approaches. *J. Asthma*. 2012; 49 (4): 416–422. DOI: 10.3109/02770903.2012.668255.
- Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J. et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without Omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 560–567.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007.
- MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of Omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
- López T.J.J., Contreras E.A., del Pozo M.E. et al. Real life study of three years Omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015; 43 (2): 120–126. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.008.
- Dal Negro R.W., Tognella S., Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on Omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J. Asthma*. 2012; 49 (8): 843–848. DOI: 10.3109/02770903.2012.717659.
- Özgür E.S., Özge C., İlvan A., Naycı S.A. Assessment of long-term Omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma long-term Omalizumab treatment in severe asthma. *J. Asthma*. 2013; 50 (6): 687–694. DOI: 10.3109/02770903.2013.792348.
- Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D. et al. Long-term Omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 77–82. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.004.

Received: October 13, 2024

Accepted for publication: November 13, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Наумова Вероника Викторовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.:

(922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Veronika V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medi-

cal University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Киселева Дарина Викторовна — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (982) 486-18-46; e-mail: darinakiseljova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>)

Darina V. Kiseleva, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergy and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (982) 486-18-46; e-mail: darinakiseljova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>)

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., член-корр., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 772-94-62; email: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Corresponding Member, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation Work, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 772-94-62; email: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Бельтюков Евгений Кронидович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук; профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Evgeny K. Beltyukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergy and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Клячина Екатерина Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 985-60-95; e-mail: katrina.s.sharm@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>)

Ekaterina S. Klyachina, Candidate Medicine, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergy and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (904) 985-60-95; e-mail: katrina.s.sharm@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>)

Никифорова Ирина Олеговна — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (982) 608-50-90; e-mail: saga-05@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5304-3532>)

Irina O. Nikiforova, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergy and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (982) 608-50-90; e-mail: saga-05@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5304-3532>)

Сувороков Петр Андреевич — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (965) 528-93-46; e-mail: spa1996@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2757>)

Petr A. Suvorov, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergy and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (965) 528-93-46; e-mail: spa1996@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2757>)

Участие авторов

Наумова В.В. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Зыков К.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Бельтюков Е.К. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Клячина Е.С. — написание текста статьи, работа с графическим материалом

Никифорова И.О., Киселева Д.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Сувороков П.А. — сбор и обработка материала, перевод текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Naumova V.V. — concept and design of the study, writing and editing the text

Zykov K.A. — concept and design of the study, editing the article

Beltyukov E.K. — concept and design of the study, editing the article

Klyachina E.S. — writing the article text, working with the graphic material

Nikiforova I.O., Kiseleva D.V. — collection and processing of the material, writing the text

Suvorov P.A. — collection and processing of the material, translation of the text

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.