

Регистровый анализ пациентов с тяжелой аллергической астмой и клинически значимой сенсibilизацией к грибковым аллергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами

Д.С. Фомина^{✉1,2}, О.А. Мухина¹, М.С. Лебедкина², Е.Н. Бобрикова¹, Д.О. Синявкин¹, А.А. Чернов^{1,3}, В.И. Михайлова⁴

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;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. В рамках оценки спектра сенсibilизации у пациента с atopическими заболеваниями грибковая сенсibilизация (ГС) зачастую ускользает от внимания клиницистов. Согласно когортным исследованиям ГС встречается в 3–10% случаев у населения в целом и у 7–20% астматиков, доля пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА) с ГС составляет от 35 до 75%. Грибковые конидии имеют в 1 тыс. раз более высокую экспозицию и являются одними из наиболее важных клинически значимых аллергенов при астме. Воздействие грибковых аллергенов способно генерировать устойчивый Т2-ответ с продукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-5 и 13, что опосредованно взаимосвязано с выраженностью эозинофилии дыхательных путей. Эталонным диагностическим признаком ГС считается идентификация специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови, а система капсулированного гидрофобного полимера-носителя считается предпочтительней по сравнению с кожными прик-тестами. Процесс пересмотра классификации заболеваний с грибковым поражением легких вносит путаницу в лечебные стратегии, оставляя проблему ГС недооцененной. Серия публикаций показала, что омализумаб и другие биологические препараты, нацеленные на ИЛ-5 или рецептор ИЛ-5 (IL5R) α , эффективны при лечении тяжелой аллергической БА (ТАБА) с ГС. Однако в реальной клинической практике сохраняется нереализованная потребность в стандартизованных подходах к генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при разных фенотипах ТАБА, особенно связанных с нарушением микробиологического гомеостаза и данного вида сенсibilизации.

Цель. С помощью ретроспективного анализа данных клинико-динамической наблюдательной системы пациентов, находящихся на лечении ГИБТ, в условиях реальной клинической практики определить фенотипические особенности ТАБА с ГС и провести дополнительный детальный разбор когорты пациентов на анти-IgE-терапии.

Материалы и методы. Ретроспективное наблюдательное одноцентровое регистровое исследование проведено в период с июня 2017 по август 2021 г. на базе городского референс-центра аллергологии и иммунологии. Базовая когорта состояла из 198 пациентов с ТАБА, находившихся на инициальном этапе ГИБТ. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, наличие ТАБА. Комплексное инициальное обследование пациента включало определение ГС двумя методами: ImmunoCap ISAC к грибковым алергокомпонентам – alt a1, alt b (грибы рода *Alternaria*) и asp f1, asp f3, asp f6 (грибы рода *Aspergillus*); определение специфических иммуноглобулинов Е на грибковых панелях. При алергообследовании сенсibilизация к грибкам выявлена у 47 человек. При оценке ответа на омализумаб учитывались следующие критерии: показатель по опроснику АСТ менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов; показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 80; сочетание 2 перечисленных критериев. Минимальный период получения ГИБТ составил 16 нед. Статистика: 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 использованы U-тест Манна–Уитни и односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Для сравнения качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера.

Результаты. Характеристики эозинофильного фенотипа ТАБА в сочетании с ГС: пациенты среднего возраста, чаще женщины, с относительно ранним дебютом БА и высоким исходным уровнем эозинофилов до назначения терапии биологическими препаратами. Сопутствующие atopический дерматит и пищевая аллергия являются дополнительными часто встречающимися признаками данного фенотипа. Анализ влияния ГС на достижение ответа на омализумаб и дальнейшее рассмотрение переключения на альтернативную терапию у пациентов ТАБА и ГС показали необходимость избегать преждевременного пересмотра терапии (в связи с отсроченным формированием ответа) и проводить его не ранее 10-го мес. Учитывая агрессивность воздействия ГС на барьерные функции эпителия бронхиального дерева, целесообразно тестировать пациентов на ГС при первичной диагностике БА. При наличии atopического дерматита и/или пищевой аллергии в качестве Т2-коморбидностей у пациентов с ТАБА целесообразно раннее тестирование на наличие ГС и усиление контроля местного и системного воспаления, что может улучшить отдаленные результаты и уменьшить риски дальнейшего повреждения естественных барьеров.

Заключение. Дальнейшие исследования по разным аспектам ГС и ее роли при алергических заболеваниях крайне актуальны в современных условиях.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, грибковая сенсibilизация, фенотип, генно-инженерная биологическая терапия, биологические препараты

Для цитирования: Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Чернов А.А., Михайлова В.И. Регистровый анализ пациентов с тяжелой алергической астмой и клинически значимой сенсibilизацией к грибковым алергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Consilium Medicum. 2022;24(3):170–176. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201442

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., врач – алерголог-иммунолог, рук. Московского городского научно-практического центра алергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. клинической иммунологии и алергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Мухина Ольга Алексеевна – врач – алерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния Московского городского научно-практического центра алергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com

✉ **Daria S. Fomina** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Olga A. Mukhina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com

Registry analysis of patients with severe allergic asthma and clinically relevant sensitization to fungal allergens treated with genetically engineered biologics

Daria S. Fomina^{1,2}, Olga A. Mukhina¹, Marina S. Lebedkina², Elena N. Bobrikova¹, Dmitry O. Sinyavkin¹, Anton A. Chernov^{1,3}, Valeriya I. Mikhailova⁴

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

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

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Background. Fungal sensitization (FS) often escapes the attention of clinicians when assessing the spectrum of sensitization in patients with atopic diseases. According to cohort studies is found in 3–10% of the general population and in 7–20% of asthmatics; the proportion of patients with severe bronchial asthma (SBA) with HS ranges from 35 to 75%. Fungal conidia have a 1000-fold higher exposure and are among the most important clinically relevant allergens in asthma. Exposure to fungal allergens is capable of generating a sustained T2 response with production of proinflammatory cytokines such as IL-5 and 13, which is indirectly related to the severity of airway eosinophilia. The identification of specific serum IgE is considered the benchmark diagnostic sign of FS, and the encapsulated hydrophobic carrier polymer system is considered preferable to skin prick tests. The process of reclassifying diseases with fungal lung lesions is confusing treatment strategies, leaving the FS problem underestimated. A series of publications have shown that omalizumab and other biologics targeting IL-5 or IL-5 receptor (IL5R) alpha are effective in treating SBA with FS. However, there remains an unmet need in real clinical practice for standardized approaches to genetically engineered biological therapies (BT) for different phenotypes of SBA, especially those associated with impaired microbiological homeostasis and this type of sensitization.

Aim. Using retrospective analysis of clinical-dynamic observational data from patients on BT treatment in a real clinical setting to determine phenotypic features of severe allergic bronchial asthma with FS and to perform additional detailed analysis of a cohort of patients on anti-IgE therapy.

Materials and methods. A retrospective observational single-center registry study was conducted between June 2017 and August 2021 at the City Reference Center for Allergology and Immunology. The baseline cohort consisted of 198 patients with severe allergic AD who were in the initial phase of BT. Inclusion criteria: age of patients over 18 years; presence of severe allergic bronchial asthma. Complex initial examination of patients included determination of FS by two methods: ImmunoCap ISAC to fungal allergic components – alt a1, alt 6 (fungi of genus *Alternaria*) and asp f1, asp f3, asp f6 (fungi of genus *Aspergillus*). Specific IgE determinations on fungal panels. Sensitization to fungi was detected in 47 people during allergy examination. The following criteria were considered in evaluation of response to omalizumab: AST score less than 19 and/or difference between initial AST score and this score in dynamics less than 3 points; FEV1 score less than 80; combination of 2 listed criteria. The minimum period of BT was 16 weeks. Nonparametric methods of descriptive statistics were used: median, interquartile range. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Data were statistically processed using nonparametric methods in IBM SPSS Statistics V-22 program. Mann–Whitney U-test and Kruskal–Wallis one-way analysis of variance were used to compare quantitative characteristics. Fisher's χ^2 test was used to compare qualitative characteristics.

Results. Characteristics of the eosinophilic phenotype of SBA combined with FS: middle-aged patients, more often women, with relatively early onset of AD and high baseline eosinophil levels before prescription of biological drug therapy. Concomitant atopic dermatitis and food allergies are additional frequent features of this phenotype. Analysis of the effect of FS on achieving response to omalizumab and further consideration of switching to alternative therapy in SBA and FS patients showed the need to avoid premature revision and perform no earlier than the 10th month of therapy due to delayed response formation. Given the aggressive impact of FS on the barrier functions of the bronchial tree epithelium, it is advisable to test patients for FS at the initial diagnosis of AD. In the presence of atopic dermatitis and/or food allergy as T2 comorbidities in patients with SBA, early testing for FS and increased control of local and systemic inflammation are appropriate, which may improve long-term outcomes and reduce risks of further damage to natural barriers.

Conclusion. Further research on various aspects of FS and its role in allergic diseases is extremely relevant in the current context.

Keywords: severe bronchial asthma, fungal sensitization, phenotype, genetically engineered biological therapy, biological agents

For citation: Fomina DS, Mukhina OA, Lebedkina MS, Bobrikova EN, Sinyavkin DO, Chernov AA, Mikhailova VI. 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

Введение

В последние годы много внимания уделялось концепции генетической предрасположенности при бронхиальной астме (БА). Однако становится все более ясным, что реализация данной концепции невозможна без учета конкурентного влияния окружающей среды. Заболеваемость БА всегда связана с высоко развитыми странами, но сейчас она нахо-

дится на подъеме в странах со средним и низким уровнями дохода, а в некоторых из них превышает этот уровень [1]. Это указывает на дополнительные факторы, которые могут способствовать росту заболеваемости БА помимо генетической предрасположенности. Взаимосвязь между воздействием микробов и загрязняющих веществ воздушной среды и БА сложны и зависят от характера их воздействия,

Леbedкина Марина Сергеевна – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Бобрикова Елена Николаевна – зав. консультативно-диагностическим отд-нием Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52.
E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

Синявкин Дмитрий Ованесович – зав. отд-нием Клинико-диагностической лаб. №1 ГБУЗ ГКБ №52, врач высшей категории.
E-mail: dsmaus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9222-7987

Marina S. Lebedkina – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Elena N. Bobrikova – Department Head, City Clinical Hospital №52.
E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

Dmitry O. Sinyavkin – Department Head, City Clinical Hospital №52.
E-mail: dsmaus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9222-7987

генетической восприимчивости хозяина и многих факторов, которые предстоит определить [2].

Сочетание влияния загрязняющих веществ и микробиоценоза в окружающей среде подробно изучалось в последние годы. Астма является хроническим заболеванием дыхательных путей с изнуряющими проявлениями, которое поражает миллионы людей во всем мире. Заболевание носит гетерогенный характер, что объясняет неэффективность большинства стратегий терапии [3]. Различные эпидемиологические исследования подтверждают факт наличия связи грибковой сенсибилизации (ГС) с тяжелой аллергической БА (ТАБА). Если ГС встречается примерно в 3–10% случаев среди населения в целом и у 7–20% астматиков, то ее распространенность резко повышается у людей с ТАБА и доходит до 35–75% [4].

Будучи аэроаллергенами, грибковые конидии имеют в 1 тыс. раз более высокую экспозицию и являются одними из наиболее важных клинически значимых аллергенов при БА. Наибольшее число обострений БА наблюдается во время сезона спороношения, когда в воздухе циркулируют грибковые фрагменты, образованные из сломанных конидий или гиф. Субмикронные (>1 мкм) или более крупные (<1 мкм) грибковые фрагменты способны проникать в более глубокие отделы («карманы») легких [5]. Наличие ГС при ТАБА связывают со снижением функции легких, повышенным риском госпитализаций в отделения интенсивной терапии. Четыре рода грибов, а именно *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* и *Cladosporium*, наиболее часто определяются при специфической диагностике у пациентов-астматиков [6].

ГС может проявляться в результате нормального или aberrантного иммунного ответа. Аллергическая сенсибилизация к грибам опосредована адаптивным иммунным ответом, управляемым клетками Th2, и врожденным иммунным ответом, управляемым врожденными лимфоидными клетками. Доклинические исследования показали, что воздействие грибковых аллергенов способно генерировать устойчивый T2-ответ с продукцией цитокинов интерлейкина (ИЛ)-5 и 13, что приводит к выраженной эозинофилии дыхательных путей [7].

Обзор последних публикаций по теме ТАБА с ГС вскрыл несколько проблемных «участков» в изучаемом «поле». Самый насущный из них – это отсутствие стандартов диагностических лабораторных методов, за ним следует проблема терминологии и классификации заболеваний легких, связанных с грибами и ГС, и, наконец, вопросы терапевтического характера, а именно целесообразность применения противогрибковых средств при наличии изолированной сенсибилизации без признаков колонизации или с минимальными признаками и относительно малый опыт применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при ТАБА с ГС.

Для диагностики ГС чаще всего используются кожные прик-тесты (КПТ) и определение специфического иммуноглобулина-Е (IgE) в сыворотке крови. Эталонным диагностическим признаком ГС считается наличие специфического IgE в сыворотке крови, прогностическая ценность которого составляет 95%. КПТ и специфические тесты IgE сыворотки обычно используются для диагностики ГС. При этом около 40% лиц с положительными тестами на IgE имеют отрицательные КПТ, что свидетельствует о нечувствительности КПТ и, следовательно, непригодности в качестве

инструмента скрининга. Одной из причин наблюдаемого несоответствия может быть отсутствие стандартизации между экстрактами, используемыми для тестов КПТ и IgE. Нет единого мнения относительно того, какие грибы следует включать в диагностическую панель грибковых аллергенов. Минимальным набором являлись *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Epicoccum nigrum*, *Fusarium roseum* и *Penicillium chrysogenum* [4].

Специфический для ГС IgE тесно связан с клинически значимыми исходами в случае ТАБА. Термин «тяжелая астма с грибковой сенсибилизацией» введен D. Denning в 2006 г., чтобы описать пациентов с ГС в сочетании с персистирующей тяжелой астмой, несмотря на стандартное лечение [8]. В 2018 г. «микоз дыхательных путей» введен как термин, отражающий рост условно «безобидной» колонизации грибов в дыхательных путях с провокацией иммунологически и физиологически значимой инфекции. ТАБА с ГС необходимо дифференцировать с самым распространенным бронхопульмональным микозом – аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА). АБЛА определяется наличием сенсибилизации IgE к грибку рода *Aspergillus* (либо с помощью прик-теста, либо определением специфического IgE), повышенным общим IgE >1000 МЕ/мл и по меньшей мере двумя из трех следующих критериев: эозинофилы крови более 500 клеток в 1 мкл, легочные инфильтраты или антитела к иммуноглобулину-G (IgG) к *Aspergillus* с бронхоэктазами или без них [9]. Процесс охватывает как верхние, так и нижние дыхательные пути, что указывает на наличие грибов, способных расти при температуре тела. Недавно проанализированные данные по сенсибилизации к термотолерантным грибам как основному фактору риска развития поражения легких при БА позволили разработать концепцию аллергического грибкового заболевания дыхательных путей, которая охватывает пациентов с АБЛА и большинство случаев ТАБА с ГС [4].

По сравнению с АБЛА, ТАБА с ГС менее охарактеризована и недостаточно клинических данных об эффективном лечении этой подгруппы больных. Так, системные кортикостероиды рекомендуются при начальном лечении обострений и астмы, и АБЛА. Место триазольных противогрибковых препаратов при АБЛА и ТАБА с ГС остается неопределенным. На основе нескольких серий клинических случаев и неконтролируемых испытаний показано, что они действительно улучшают состояние [10]. Эти методы лечения связаны с рядом выраженных побочных эффектов, которые могут привести к досрочному прекращению терапии, включая гепатотоксичность и светочувствительность. Азолы могут потенцировать системные эффекты глюкокортикостероидов (ГКС), еще больше усугубляя стероидную токсичность.

Применение таргетных биологических молекул у пациентов с ТАБА с ГС лучше всего освещено при использовании омализумаба. Серия публикаций показала, что он эффективен при лечении АБЛА и ТАБА с ГС с аналогичными улучшениями в контроле над БА, частоте обострений и снижению дозы системных ГКС (сГКС) к тем, которые наблюдаются у пациентов с ТАБА без ГС и при грибковых заболеваниях [11]. Недавно биологические препараты (БП), нацеленные на ИЛ-5 или рецептор ИЛ-5 (IL5R) α, показали эффективность в улучшении клинических исходов и снижении экспозиции сГКС у пациентов с ТАБА с ГС, причем бенрализумаб продемонстрировал клиническую эффективность

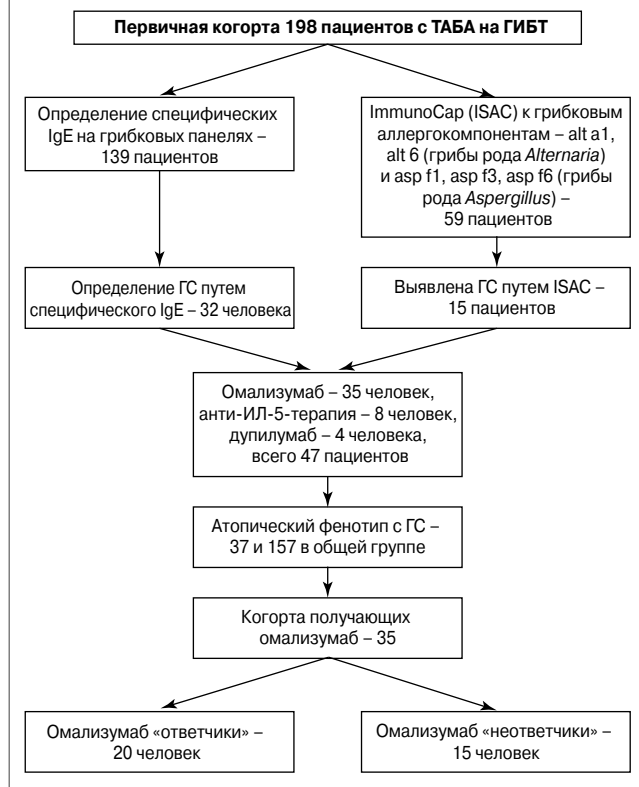
Чернов Антон Александрович – мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52.
E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Михайлова Валерия Игоревна – клин. ординатор каф. иммунологии и клинической аллергологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».
E-mail: lera1208@list.ru; ORCID: 0000-0003-0921-9212

Anton A. Chernov – Research Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, therapist, City Clinical Hospital №52. E-mail: sbornay1med@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-6209-387X

Valeriya I. Mikhailova – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: lera1208@list.ru;
ORCID: 0000-0003-0921-9212

Рис. 1. Дизайн исследования: каждая группа, представленная в схеме, подвергалась анализу, в статье представлены данные с высокой достоверностью и клинические тенденции, имеющие практическое значение.



ность в случаях с самыми высокими исходными уровнями IgE [11]. Однако в реальной клинической практике сохраняется нереализованная потребность в стандартизованных подходах к ГИБТ при разных фенотипах, особенно связанных с нарушением микробиологического гомеостаза.

Цель исследования – с помощью ретроспективного анализа данных клиничко-динамической наблюдательной системы по профилю аллергологии и иммунологии в условиях реальной клинической практики определить фенотипические особенности пациентов с ТАБА и наличием ГС, получающих БП, с дополнительным детальным разбором когорты пациентов на анти-IgE-терапии.

Материалы и методы

Ретроспективное наблюдательное одноцентровое регистровое исследование проведено в период с июня 2017 по август 2021 г. на базе городского референс-центра по данным клиничко-динамической наблюдательной системы кабинета ГИБТ для пациентов с ТАБА.

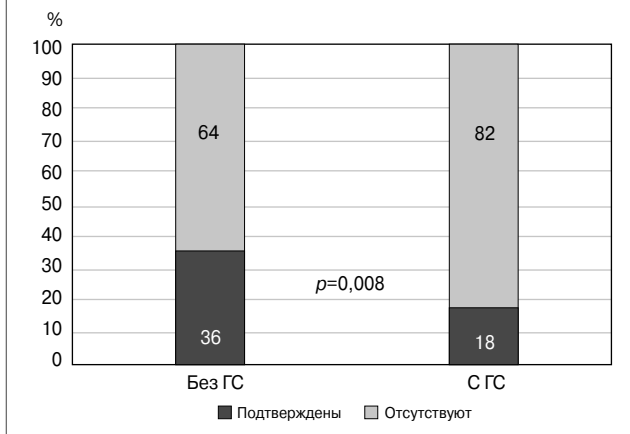
Базовая когорта состояла из 198 пациентов с ТАБА, находившихся на инициальном этапе ГИБТ. Терапия проводилась следующими БП: омализумабом, меполизумабом, реслизумабом, бенрализумабом, дупилумабом. БП назначались соответственно зарегистрированным показаниям. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям.

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, наличие ТАБА, получение биологической терапии больше 16 нед.

Схема дизайна исследования представлена на рис. 1. Комплексное инициальное обследование пациента включало определение ГС двумя методами:

- ImmunoCap ISAC к грибковым аллергокомпонентам – alt a1, alt 6 (грибы рода *Alternaria*) и asp f1, asp f3, asp f6 (грибы рода *Aspergillus*), обследованы 95 человек.
- Определения специфических IgE на грибковых панелях.

Рис. 2. Распространенность атопического дерматита и/или пищевой аллергии, пациенты с ГС (47 пациентов) vs пациенты без ГС (151 пациент).



В когорте больных ТАБА, получавших ГИБТ (198 пациентов), при проведении аллергообследования указанными методами сенсибилизация к грибкам выявлена у 47 человек, в группе омализумаба – 35 человек, анти-ИЛ-5-терапии – 8 человек, дупилумаба – 4 человека соответственно. ГС методом определения специфического IgE – 32 человека; методом ImmunoCap ISAC к грибковым аллергокомпонентам – 15 человек.

Выделение сенсибилизации к отдельным родам грибов представлялось возможным только в группе пациентов, у которых сенсибилизация определена методом ImmunoCap. Среди 15 пациентов 12 имели сенсибилизацию к виду *Aspergillus*, 4 человека – к *Alternaria*, 2 человека – к грибкам обоих видов. При этом среди 8 пациентов в группе омализумаба, у которых выявлялась ГС, 6 человек сенсибилизированы к *Aspergillus*, а в группе дупилумаба – 4 человека.

Для исключения АБМ, включая АБЛА, пациентам с ГС проводились компьютерная томография органов грудной полости и определение уровня специфического IgG.

У 35 пациентов, получавших омализумаб (статистически значимая группа ГИБТ), с выявленной ГС проведен ретроспективный анализ эффективности проводимой терапии с контрольными точками: в 4, 6 и 12 мес. Информация по пациентам на контрольных визитах заносилась в «Динамическую систему наблюдения по применению биологической терапии».

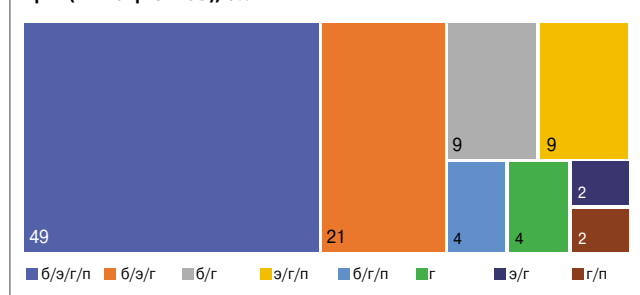
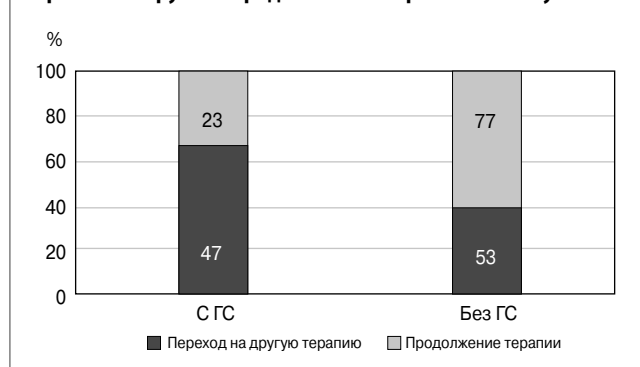
При оценке ответа на терапию омализумабом учитывались следующие критерии:

1. Показатель по опроснику АСТ (Asthma Control Test) менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов.
2. Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) менее 80%.
3. Сочетание 2 перечисленных критериев.

Методы статистического анализа. 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 использованы U-тест Манна-Уитни и односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для сравнения качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера.

Результаты

В исследовании участвовали 198 пациентов с ТАБА, получающих ГИБТ. Характеристики пациентов в общей группе представлены в табл. 1.

Рис. 3. Распределение пациентов с ГС по типам сенсibilизации (47 пациентов), %.**Рис. 4. Частота ГС в группе пациентов с переходом на другую терапию и в группе с продолжением терапии омализумабом.****Таблица 1. Характеристики пациентов с БА, получающих биологическую терапию (198 пациентов)**

| Характеристики | Значение |
|--|-------------------|
| Мужской пол, абс. (%) | 66 (33) |
| Женский пол, абс. (%) | 132 (67) |
| Возраст дебюта БА, лет | 30 (15–41) |
| АСТ исходное | 13 (9–18) баллов |
| АСТ после окончания терапии | 20 (15–23) баллов |
| ОФВ ₁ , % исходный | 75 (58–90) % |
| ОФВ ₁ , % после окончания терапии | 78 (60–93) % |
| IgE исходный | 245 (94–483) |
| Эозинофилы исходные | 380 (154–664) |
| IgE после окончания терапии | 367 (146–577) |
| Эозинофилы после окончания терапии | 290 (85–490) |
| T2-коморбидность, абс. (%) | |
| Атопический ринит + конъюнктивит | 197 (99) |
| Атопический дерматит | 19 (10) |
| Хроническая крапивница | 6 (3) |
| ХПРС | 77 (39) |
| Пищевая аллергия, абс. (%) | |
| Истинная | 18 (9) |
| Перекрестная | 21 (11) |
| НПВП-непереносимость, абс. (%) | 41 (21) |
| Сезонная сенсibilизация, абс. (%) | 138 (70) |
| Курение, абс. (%) | 34 (17) |
| ГЭРБ, абс. (%) | 9 (5) |
| ИМТ | 26 (23–30) |

Примечание. Здесь и в табл. 2: ХПРС – хронический полипозный риносинусит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИМТ – индекс массы тела.

Всего в общей группе пациентов с ТАБА у 47 (24%) подтверждена ГС (табл. 2). Это пациенты среднего возраста, чаще женщины, с относительно ранним дебютом БА и высоким исходным уровнем эозинофилов до назначения терапии БП.

Среди T2-ассоциированных заболеваний у пациентов с ГС достоверно чаще встречались атопический дерматит

Таблица 2. Характеристики пациентов с ГС (47 пациентов)

| Характеристика | Показатель |
|--------------------------------|---------------|
| Пол, абс. (%) | |
| Женский | 32 (68) |
| Мужской | 15 (32) |
| Возраст, лет | 48 (39–57) |
| Дебют заболевания, лет | 25 (9–39) |
| АСТ исходный | 13 (8–17) |
| АСТ после терапии | 20 (15–23) |
| ОФВ ₁ , % | 73 (59–86) |
| IgE исходный | 351 (100–748) |
| Эозинофилы исходные | 320 (147–498) |
| FeNo ppb | 23 (14–31) |
| ИМТ | 26 (23–30) |
| ХПРС, абс. (%) | 14 (30) |
| НПВП-непереносимость, абс. (%) | 10 (21) |
| Курение, абс. (%) | 6 (13) |
| ГЭРБ, абс. (%) | 3 (6) |

Таблица 3. Наиболее значимые различия группы «неответчиков» на терапию омализумабом, ГС vs без ГС

| Характеристика | Без ГС (43 пациента) | ГС (15 пациентов) | P |
|--|----------------------|-------------------|-------|
| Эозинофилы исходные | 120 (80–281) | 310 (195–671) | 0,004 |
| ИМТ | 24 (22–28) | 28 (23–30) | 0,2 |
| Женский пол, абс. (%) | 28 (65) | 13 (87) | 0,1 |
| Пищевая аллергия, абс. (%) | 5 (12) | 4 (27) | 0,16 |
| Пациенты с 2 и менее типами сенсibilизации, абс. (%) | 26 (60) | 3 (20) | 0,01 |

и/или пищевая аллергия в сравнении с пациентами без ГС (рис. 2). Остальные T2-ассоциированные заболевания не отличались по частоте встречаемости по сравнению с общей группой пациентов с ТАБА. При этом среди пациентов с изолированной атопической БА пищевая аллергия достоверно чаще встречалась в группе пациентов с ГС (37 человек из 157 пациентов с атопической БА) в сравнении с группой тяжелой атопической БА без ГС (19% vs 7%; $p=0,04$).

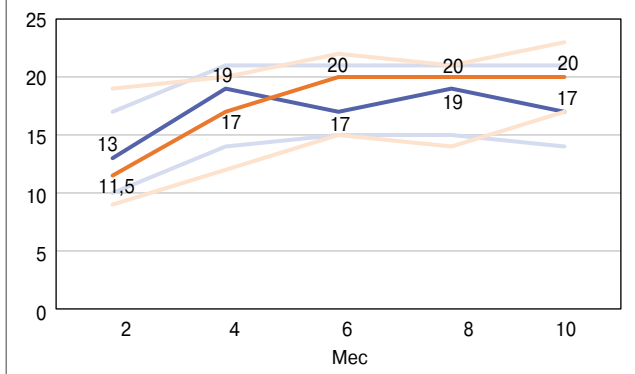
Полисенсibilизация (3 и более круглогодичных типов гиперчувствительности одновременно) шире представлена в группе с ГС. На рис. 3 показано распределение пациентов по типам сенсibilизации, учитывая грибковую.

Подавляющее большинство пациентов получали терапию моноклональным анти-IgE-антителом: омализумабом (58% от общей группы пациентов). В табл. 3 представлены наиболее значимые различия в группах пациентов «неответчиков» на терапию омализумабом с ГС и без нее по критериям АСТ-теста (менее 19 баллов).

Таким образом, можно охарактеризовать портреты «неответчиков» на терапию омализумабом с ГС как пациентов с более высоким в сравнении с остальными уровнем эозинофилов исходно до терапии, пациентов с преобладанием мультисенсibilизации в сравнении с пациентами без ГС, где чаще можно встретить 1 или 2 типа сенсibilизации у одного пациента одновременно. Женский пол у пациентов с ГС является фактором риска «неответа» на терапию омализумабом (87% vs 56% в группе «ответчиков» на терапию омализумабом с ГС; $p=0,04$).

Частота ГС в группе пациентов на омализумабе, нуждающихся в переходе на другую терапию, и в группе продолжающих терапию омализумабом достоверно показала, что само по себе наличие ГС является одним из факторов риска осуществления перехода с терапии омализумабом на другие БП при «неответе» на терапию (рис. 4).

Рис. 5. Динамика ответа на терапию омализумабом согласно АСТ-тесту.



На рис. 5 показана динамика ответа на терапию омализумабом согласно АСТ-тесту в группе пациентов с ГС (35 пациентов) и без таковой (101 пациент). К сожалению, из-за недостаточного количества мощности выборки данные не достигли достоверности, однако можно проследить тенденцию более позднего ответа на омализумаб среди пациентов с ГС. Можно предположить, что осуществлять переход с терапии омализумабом при «неответе» на терапию у пациента с ГС следует позже, нежели у пациента без ГС. При этом доля «неответчиков» на терапию омализумабом к 10-му месяцу в группе пациентов с ГС достоверно ниже, чем в группе без ГС (17% vs 58%; $p=0,01$).

Обсуждение

Распространенность ГС в значительной по объему рассматриваемой когорте пациентов с ТАБА (198 человек) составила 24%, что вполне соотносится с результатами последних когортных исследований [12]. Истинная распространенность ГС среди астматиков, и при ТАБА в том числе, до сих пор не определена и колеблется в широких пределах. Повсеместное распространение грибов, загрязнение внешней среды, мельчайшие размеры спор, невозможность полной элиминации и многие другие факторы обеспечивают заметное влияние этого вида экологических аллергенов на течение БА и объясняют сложности уточнения указанной статистики. Кроме того, определенную роль в метаанализах играет отсутствие единого подхода к получению информации: различие стандартов диагностических методов, учет подгрупп грибов одного рода (например, сенсibilизация к *A. fumigatus*) и места сбора информации (пациенты стационара или амбулаторного звена) [13].

Недавние фундаментальные исследования в области ГС при аллергических заболеваниях демонстрируют, что в патогенезе тяжелого эозинофильного аллергического воспаления легких при ТАБА с ГС ключевую роль играют индуцированные грибами внутриклеточные реакции оргanelл на стресс, включая цитоплазматические взаимодействия с участием эндоплазматического ретикулярного комплекса, митохондрий и инфламмосом. Грибы, обладая широким массивом лигандов, активируют рецепторы распознавания образов, экспрессированные на структурных клетках физиологических барьеров (например, эпителиальных клетках дыхательных путей) и дендритных клетках [14]. Кроме того, грибы производят большое количество секретиремых ферментов, таких как цистеиновые и сериновые протеазы, которые разрушают плотные соединения эпителия дыхательных путей. Протеолитические аллергены могут связывать рецептор, активируемый протеазой на эпидермальных клетках, усиливая их деградацию и запуская Т2-опосредованное воспаление, а ингибиторы сериновых протеаз способствуют обострению болезни [15].

Полученные в данной работе результаты могут служить иллюстрацией этих патофизиологических процессов.

Так, при анализе группы ТАБА с ГС (47 человек) на старте ГИБТ определен фенотип с высоким уровнем эозинофильного воспаления ($M=320; 147-498$), признаками атопического варианта БА. Сочетание пищевой аллергии и атопического дерматита достоверно в 2 раза чаще встречалось в группе пациентов с ГС в сравнении с группой без нее (36% vs 18%; $p=0,008$), а в общей исследуемой когорте ТАБА 99% пациентов страдали аллергическими ринитом и конъюнктивитом. Описанные фенотипические характеристики поддерживают современные взгляды на атопический дерматит как системное заболевание, характеризующееся нарушением барьерной функции в разных органах. Клинически атопический дерматит может прогрессировать от кожного заболевания до пищевой аллергии, аллергического ринита, а затем и БА, явление, широко известное как атопический марш [15]. В нашей работе в группе с уточненной тяжелой атопической БА с ГС преобладала пищевая сенсibilизация (19% vs 7%; $p=0,04$). Кроме того, эти факты могут свидетельствовать о возможном расширении спектра сенсibilизации к круглогодичным аллергенам на фоне массивной альтерации эпителиальных барьеров при первичном воздействии антигенной нагрузки грибами. Действительно, в нашем исследовании 83% пациента с ТАБА+ГС имели 2 и более типов сенсibilизации одновременно (рис. 3).

Ответ на ГИБТ оценен в группе получавших анти-IgE-терапию (омализумаб) из-за статистически значимого числа пациентов в когорте. При делении группы омализумаба на «ответчиков» и «неответчиков» выяснилось, что ГС не только может способствовать тяжелому или трудно контролируемому течению БА, но и является фактором риска «неответа» на анти-IgE ГИБТ и может служить причиной осуществления перехода на другой вид терапии (рис. 4). Портрет пациента «неответчика» с ГС по сравнению с группой «неответчиков» без ГС усилил характеристики фенотипа ТАБА+ГС и ассоциировался со сравнительно ранним дебютом, более высоким уровнем эозинофилов, превалированием мультисенсibilизации БА, более выраженным доминированием женского пола (87% vs 56%, $p=0,04$).

Эффективность омализумаба при ТАБА+ГС показана достаточно давно [16]. Недавно чешские ученые в регистровом исследовании представили парадоксальные результаты анализа ответов на терапию омализумабом при полисенсibilизации у пациентов с ТАБА. Полисенсibilизированные пациенты показали снижение тенденции к улучшению результатов АСТ на фоне уменьшения частоты тяжелых обострений. Сделано предположение, что полисенсibilизированные круглогодичными аллергенами пациенты с БА могут составлять отдельную сборную подгруппу лиц с различными клиническими и эндотипическими характеристиками аллергических заболеваний [17].

Отдельного рассмотрения требуют некоторые данные, полученные при сопоставлении групп пациентов без ГС и при таковой на старте получения омализумаба. Первоначальное нарушение кожно-эпидермального барьера приводит к сенсibilизации аллергеном и колонизации патогенами. Это вызывает Т2-воспалительный и запускает стромальный ответ тимус-зависимым лимфопоэтин-опосредованным путем, который еще больше способствует разрушению барьера в отдаленных участках, включая кишечник и дыхательные пути. Кроме того, изменение микрофлоры вообще, а не только грибковой влияет на тяжесть атопических заболеваний, продолжительность и реакцию на лечение. Согласно результатам данного анализа, к 10-му месяцу терапии омализумабом среди пациентов с ГС доля «неответчиков» существенно и достоверно снижалась по сравнению с группой без ГС (17% vs 58%; $p=0,01$). На рис. 5 отражена попытка авторов данной статьи отследить сравнительную динамику ответов на омализумаб согласно АСТ-тесту в группе пациентов с ГС и без нее. Хотя полученной статистической достоверности не удалось достигнуть, прослеживалась довольно

явная склонность запаздывания формирования ответа на анти-IgE-терапию среди пациентов с ГС.

Подводя итоги, необходимо еще раз отметить, что ретроспективному анализу подвергались данные, полученные из реальной клинической практики, что достаточно конкретно позволяет сформулировать основные практические выводы, которые могут быть полезны клиницистам:

- Характеристики полученных при анализе эозинофильных фенотипов сочетания ТАБА с ГС могут быть использованы при отборе пациентов с ТАБА на биологическую терапию. Это пациенты среднего возраста, чаще женщины, с относительно ранним дебютом БА и высоким исходным уровнем эозинофилов до назначения терапии БП.
- Конечный контроль ответа на омализумаб у пациентов с ГС и решение о переключении на другие виды терапии по возможности необходимо принимать после 10-го месяца анти-IgE-терапии. Оптимальным критерием контроля является АСТ.
- Учитывая агрессивность воздействия ГС на барьерные функции эпителия бронхиального дерева, целесообразно исключить ГС при первичной диагностике БА.
- Поскольку пищевая аллергия и БА являются большими терапевтическими проблемами современной аллергологии, при наличии атопического дерматита раннее вмешательство, направленное на защиту барьеров, например раннее исключение ГС и эффективный контроль местного и системного воспаления, могут улучшить отдаленные результаты и уменьшить риски, превращая атопический марш.

Заключение

Правильный выбор биологической терапии у пациента с ТАБА определяет дальнейшую полноценность его жизни. С увеличением количества БП для лечения тяжелой астмы группы кандидатов на ГИБТ характеризуются значительным перекрытием фенотипов при отсутствии прямых сравнений БП. В этой ситуации клиницистам в условиях реальной клинической практики необходимы алгоритмы принятия решений о возможных стратегиях лечения. Данное ретроспективное исследование посвящено ранее недооцененному, но достаточно распространенному фенотипу ТАБА, а именно тяжелому неконтролируемому течению БА на фоне ГС. Итоги этого анализа могут служить одним из важных фрагментов формирующегося свода принципов отбора пациентов с тяжелой астмой на ГИБТ, в особенности для аллергологов, принимающих решение по выбору таргетного лечения в референс-центрах. Дальнейшие исследования по разным аспектам ГС при ТАБА весьма актуальны.

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 authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Hadebe S, Brombacher F. Environment and Host-Genetic Determinants in Early Development of Allergic Asthma: Contribution of Fungi. *Front Immunol.* 2019;10:2696. DOI:10.3389/fimmu.2019.02696
2. Medrek SK, Kao CC, Yang DH, et al. Fungal Sensitization Is Associated with Increased Risk of Life-Threatening Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1025-31.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2016.11.015
3. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int.* 2015;64(4):321-31. DOI:10.1016/j.alit.2015.05.007
4. Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic fungal airways disease (AFAD): an under-recognised asthma endotype. *Mycopathologia.* 2021;186(5):609-22. DOI:10.1007/s11046-021-00562-0
5. Bush A. Kids, Difficult Asthma and Fungus. *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):55. DOI:10.3390/jof6020055
6. Kao CC, Hanania NA, Parulekar AD. The impact of fungal allergic sensitization on asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(1):3-8. DOI:10.1097/MCP.0000000000000740
7. Tiwary M, Samarasinghe AE. Initiation and Pathogenesis of Severe Asthma with Fungal Sensitization. *Cells.* 2021;10(4):913. DOI:10.3390/cells10040913
8. Denning DW, Pashley C, Hartl D, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:14. DOI:10.1186/2045-7022-4-14
9. Li E, Knight JM, Wu Y, et al. Airway mycosis in allergic airway disease. *Adv Immunol.* 2019;142:85-140. DOI:10.1016/bs.ai.2019.05.002
10. Rapeport WG, Ito K, Denning DW. The role of antifungals in the management of patients with severe asthma. *Clin Transl Allergy.* 2020;10(1):46. DOI:10.1186/s13601-020-00353-8
11. Dhariwal J, Hearn AP, Kavanagh JE, et al. Real-World Effectiveness of Anti-IL-5/5R Therapy in Severe Atopic Eosinophilic Asthma with Fungal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2315-20.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2021.02.048
12. Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, et al. Clinical Evaluation and Management of Patients with Suspected Fungus Sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):405-14. DOI:10.1016/j.jaip.2015.10.015
13. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):403-13. DOI:10.1007/s11882-011-0217-4
14. Jeong JS, Kim SR, Lee YC. Can Controlling Endoplasmic Reticulum Dysfunction Treat Allergic Inflammation in Severe Asthma With Fungal Sensitization? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(2):106-20. DOI:10.4168/aa.2018.10.2.106
15. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, et al. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):570-81. DOI:10.1111/bjd.16734
16. 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
17. Vanik P, Novosad J, Kirchnerová O, et al. Effect of individual allergen sensitization on omalizumab treatment outcomes in patients with severe allergic asthma determined using data from the Czech Anti-IgE Registry. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:81. DOI:10.1186/s13223-020-00479-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022