



Организация иммунобиологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы в Свердловской области

Е.К. Бельтюков¹, В.А. Шелякин², В.В. Наумова¹, А.В. Виноградов³, О.Г. Смоленская¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

² Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

³ Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ.

ОБОСНОВАНИЕ. Применение генно-инженерных биофармацевтических препаратов (ГИБП) при тяжёлой бронхиальной астме (ТБА) ассоциировано с проблемой обеспечения доступности таргетной терапии, что может быть решено в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования в условиях дневного/круглосуточного стационара.

ЦЕЛЬ — разработка и реализация программы внедрения иммунобиологической терапии (ИБТ) ТБА на территории Свердловской области (СО).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В 2018 г. в СО была разработана программа внедрения ИБТ ТБА на основе нормативной базы для обеспечения больных дорогостоящими лекарственными препаратами в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования, включающая исследование распространённости ТБА в СО; обучение врачей диагностике ТБА в СО; организацию доступной ИБТ для больных ТБА; создание и ведение в СО регистра больных ТБА; отбор пациентов на ИБТ и ведение больных ТБА в соответствии с клиническими рекомендациями.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Атопический фенотип ТБА выявлен в 5%, эозинофильный — в 2,3% случаев БА ($n=216$). Проведено обучение врачей диагностике ТБА в СО. Были изданы приказы Министерства здравоохранения (МЗ) СО, регламентирующие порядок направления больных ТБА на ИБТ, перечень муниципальных образований, закреплённых за медицинскими организациями, в которых может проводиться ИБТ в условиях дневного/круглосуточного стационара; утверждена форма областного регистра больных ТБА, нуждающихся в применении ГИБП; произведена разгруппировка клинико-статистических групп в дневные стационары в зависимости от международного непатентованного названия и дозы ГИБП; отбор пациентов с ТБА на ИБТ с включением в областной регистр проводится в соответствии с клиническими рекомендациями. Иницирующая терапия ГИБП проводится в условиях круглосуточного стационара, затем больных переводят на лечение в дневной стационар по разгруппированным клинико-статистическим группам, что даёт существенную экономию средств ОМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Внедрение иммунобиологической терапии ТБА в Свердловской области проводится в рамках разработанной программы и базируется на регламентирующих документах МЗ и Территориального фонда обязательного медицинского страхования СО. Принцип децентрализации приближает высокотехнологичные виды медицинской помощи к пациентам и позволяет оказывать плановую медицинскую помощь по профилю «аллергология и иммунология» в условиях ограничений, обусловленных пандемией COVID-19.

Ключевые слова: тяжёлая бронхиальная астма; генно-инженерные биофармацевтические препараты; организация иммунобиологической терапии; фенотипы, эозинофильная бронхиальная астма, атопическая бронхиальная астма

Для цитирования: Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В., Виноградов А.В., Смоленская О.Г. Организация иммунобиологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы в Свердловской области // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 6–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>

Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region

Е.К. Beltyukov¹, V.A. Shelyakin², V.V. Naumova¹, A.V. Vinogradov³, O.G. Smolenskaya¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Territorial Compulsory Health Insurance Fund of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT.

BACKGROUND: Biologicals use in severe asthma (SA) is associated with targeted therapy (TT) availability problem. Ensuring the availability of biologicals can be resolved within the territorial compulsory medical insurance program (TCMIP) in day-stay or round-the-clock hospital.

AIMS: This study aimed to develop and implement a program for immunobiological therapy (IBT) introduction for SA in Sverdlovsk Region (SR).

MATERIALS AND METHODS: Program for introduction of IBT for SA was developed in SR in 2018 to provide patients with expensive biologicals within the TCMIP. Program includes the following: SA prevalence study in SR; practitioners training in differential diagnosis of SA; organization of affordable therapy for patients with SA; registration of patients with SA creation and maintenance; and selection and management of patients with SA in accordance with federal clinical guidelines.

RESULTS: Atopic phenotype in SA was detected in 5%, eosinophilic — in 2.3% of all analyzed cases of asthma ($n=216$). Practitioners of SR were trained in differential diagnosis of SA. Orders of the Ministry of Health of SR were issued as follows: regulating the procedure for referring patients with SA to IBT, with a list of municipal medical organizations providing IBT in a day-stay or round-the-clock hospital; approving regional registration form of patients with SA requiring biologicals use; ungrouping of clinical and statistical groups of day-stay hospital was depending on INN and dosage of biologicals; and selecting patients with SA for TT and including them in the regional register. Initiating of TT in round-the-clock hospital and continuation therapy in day-stay hospital provides a significant savings in compulsory medical insurance funds.

CONCLUSIONS: IBT introduction for SA in SR is carried out within the framework of the developed program. Principle of decentralization brings highly specialized types of medical care closer to patients making it possible to provide routine medical care in “allergology-immunology” profile in the context of restrictions caused by coronavirus disease 2019 pandemic.

Keywords: Severe asthma; biologicals; organization of immunobiological therapy; phenotypes; eosinophilic bronchial asthma; atopic bronchial asthma

For citation: Beltyukov EK, Shelyakin VA, Naumova VV, Vinogradov AV, Smolenskaya OG. Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):6–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>

Статья поступила 16.01.2021
Received: 16.01.2021

Принята к печати 18.02.2021
Accepted: 18.02.2021

Опубликована 12.03.2021
Published: 12.03.2021

Список сокращений:

ГИБП — генно-инженерные биофармацевтические препараты
ИБТ — иммунобиологическая терапия
КСГ — клиничко-статистическая группа
МЗ — Министерство здравоохранения
МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятый пересмотр
МНН — международное непатентованное наименование
МО — медицинская организация
ОМС — программа обязательного медицинского страхования

ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду
РФ — Российская Федерация
СНИЛС — страховой номер индивидуального лицевого счета гражданина в системе обязательного пенсионного страхования
СО — Свердловская область
ТБА — тяжёлая бронхиальная астма
ТФОМС — Территориальный фонд обязательного медицинского страхования

Обоснование

Тяжёлая бронхиальная астма (ТБА) является серьёзной проблемой для здравоохранения, что связано со значительными затратами на ведение этих пациентов. В соответствии с определением Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global

Initiative for Asthma, GINA), к ТБА относится астма, требующая для контроля симптомов и обострений объём терапии 4–5-й степени, или контроль над которой утрачивается при попытке снизить объём лечения, или которая остаётся неконтролируемой, несмотря на приверженность терапии и лечение со-

путствующих заболеваний. Большинство пациентов с ТБА имеют Т2-эндотип заболевания, при котором возможно применение высокоэффективных генно-инженерных биофармацевтических препаратов (ГИБП). Однако Т2-эндотип характеризуется аллергическим и неаллергическим фенотипами, что требует фенотипирования и дифференцированного подхода к выбору ГИБП для иммунобиологической терапии (ИБТ) [1]. Для аллергического фенотипа характерны ранний дебют астмы; симптомы, связанные с экспозицией аллергенов; подтверждённая сенсibilизация (лабораторное определение аллергенспецифических IgE и/или положительные кожные тесты) к одному или нескольким аллергенам; сопутствующие аллергические заболевания [2, 3]. При аллергической астме ключевым звеном патогенеза, запускающим аллергический ответ, является иммуноглобулин E (IgE) и его взаимодействие с аллергеном на тучной клетке, а эозинофилия — это следствие, связанное с поздней фазой аллергического ответа [1, 3–5].

Применение ГИБП при ТБА в настоящее время ассоциировано с проблемой обеспечения доступности таргетной терапии, что может быть решено в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования (ОМС) в условиях дневного/круглосуточного стационара по клинико-статистическим группам st36.003 и ds36.004 — «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов», аналогично другим дорогостоящим технологиям лекарственной терапии, например, обеспечению препаратами внутривенного иммуноглобулина пациентов с первичными иммунодефицитами [6].

В связи с этим важным является рациональная организация ИБТ для больных ТБА в каждом регионе, имеющем свои территориальные, экономические, культурные и другие особенности.

Цель — разработка и реализация программы внедрения иммунобиологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы на территории Свердловской области.

Материал и методы

Дизайн исследования

Разработка системы организации таргетной терапии ТБА по результатам ретроспективного исследования.

Критерии соответствия

Исследование распространённости ТБА проводилось в 2018 г. врачом аллергологом-иммунологом по данным историй болезни амбулаторных пациентов старше 18 лет в одном из районов Екатеринбурга (общая численность населения района 147 965 человек). Всего в районе зарегистрировано 332 паци-

ента с бронхиальной астмой. Проведён анализ 216 амбулаторных историй болезни пациентов, находившихся под регулярным динамическим наблюдением. Определялся половой и возрастной состав пациентов. Степень тяжести определялась по объёму терапии. Уровень контроля и атопический фенотип определялись по данным анамнеза и установленным диагнозам на амбулаторном этапе. Эозинофильный фенотип бронхиальной астмы определяли при количестве эозинофилов более 300 кл/мкл в общем анализе крови за последние 12 мес. Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Microsoft Excel [7].

Методы регистрации исходов

Базовыми документами, на основании которых разрабатывалась система организации таргетной терапии ТБА, являлись Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) от 24.01.2014 № 64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология»¹ и Приказ МЗ СО от 18.03.2020 № 398-п и ТФОМС СО от 18.03.2020 № 113 «О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области и Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области от 23.01.2015 № 73-п/17 «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов»².

Обучение практических врачей дифференциальной диагностике ТБА (научно-образовательные мероприятия) с последующим отбором пациентов на ИБТ проводилось с 2019 г. в управленческих округах Свердловской области — Северном, Восточном, Горнозаводском, Западном и Южном, а также в муниципальном образовании «город Екатеринбург».

В комплексной оценке фенотипа ТБА использовали скрининг-тест Phadiatop (Фадиа топ) — реакция иммунофлюоресценции на трёхмерной пористой твёрдой фазе (ImmunoCAP), в ходе которой измеряются аллергенспецифические IgE к наиболее распространённым ингаляционным (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые) аллергенам; определяли уровень эозинофилов в крови (кл/мкл).

Эффективность ИБТ оценивали по уровню контроля над астмой (Asthma Control Test, АСТ-тест), объёму форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), потребности в глюкокортикоидной

¹ Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/429009285>. Дата обращения 15.01.2021.

² Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561785169>. Дата обращения 15.01.2021.

терапии, числу обострений астмы за прошедший период.

Статистический анализ

Для описания показателей использована средняя величина (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$) при нормальном распределении выборки, медиана (Me) и межквартильный размах ($Q1-Q3$) при ненормальном распределении. Нормальность распределения определяли в каждой группе для каждого показателя. Для соблюдения единообразия представления данных при описании одного показателя в разных группах при наличии нормального и ненормального распределения в группах предпочтение отдавали непараметрическим методам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Jamovi (версия 1.2).

Результаты и обсуждение

При анализе амбулаторных карт ($n=216$) пациентов с бронхиальной астмой выявлено преобладание женщин ($n=163$) над мужчинами в 3 раза, превалирование тяжёлого течения бронхиальной астмы в 58,3% ($n=126$) и атопического фенотипа в 57,9% ($n=125$) случаев. В структуре зарегистрированных по обращаемости больных астмой тяжёлая неконтролируемая форма составила 10,2%. Каждый второй пациент с тяжёлой неконтролируемой астмой имел атопический фенотип, что составило 5% от числа всех проанализированных случаев бронхиальной астмы; каждый четвёртый больной из данной группы имел эозинофильный фенотип (2,3%) [7].

В 2014 г. в Российской Федерации (РФ) был зарегистрирован первый генно-инженерный биофармацевтический препарат для лечения ТБА — омализумаб.

В 2015 г. в Свердловской области (СО) с целью обеспечения оказания бесплатной медицинской помощи в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования пациентам с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов, был издан Приказ Министерства здравоохранения СО и Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) СО от 23.01.2015 № 73-п «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов», в рамках которого появилась возможность обеспечивать ГИБП пациентов с тяжёлой аллергической бронхиальной астмой.

Через пять лет в РФ стали регистрироваться другие ГИБП (меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб, бенрализумаб), что расширяло возможности лечения тяжёлой неаллергической астмы.

В 2018 г. с целью повышения эффективности медицинской помощи пациентам с ТБА была разработана программа по внедрению иммунобиологической терапии ТБА, включающая:

- 1) исследование распространённости ТБА на территории Свердловской области;
- 2) обучение практических врачей дифференциальной диагностике ТБА в управленческих округах Свердловской области;
- 3) организация таргетной терапии ТБА с учётом максимальной доступности для пациентов;
- 4) создание и ведение в Свердловской области регистра больных ТБА для планирования и мониторинга эффективности ИБТ;
- 5) отбор пациентов на таргетную терапию на основе эндофенотипирования заболевания и ведение больных ТБА в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями.

В 2019 г. в соответствии с разработанной программой внедрения иммунобиологической терапии ТБА было издано Письмо МЗ СО от 18.06.2019 № 03-01-82/6992 «О порядке направления пациентов с тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой на лечение генно-инженерными биологическими препаратами», согласно которому больных ТБА для решения вопроса о назначении таргетной терапии необходимо направлять на консультацию к главному внештатному специалисту аллерголог-иммунологу МЗ СО.

На консультацию направляются пациенты, соответствующие критериям неконтролируемой тяжёлой астмы (4–5-й ступени терапии), имеющие результаты следующих исследований, сроком давности не более 3 мес:

- 1) клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- 2) анализ крови на общий IgE;
- 3) спирография с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола);
- 4) флюорография органов грудной клетки;
- 5) анализ кала на яйца гельминтов.

Кроме этого, пациенты должны иметь при себе паспорт, страховой полис, СНИЛС, все используемые ингаляторы, краткую выписку с клиническим диагнозом, в том числе со всеми сопутствующими заболеваниями, указанием объёма проводимой терапии и контактного телефона лечащего врача. В результате консультирования пациентов и обсуждения с лечащими врачами в рамках консилиума определяются степень тяжести, уровень контроля и фенотип бронхиальной астмы. На основании клинических рекомендаций [8–10] выбирают ГИБП, и пациенты информируются о возможности проведения ИБТ. При получении согласия больного на таргетную терапию главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ СО вносит пациента в регистр больных ТБА № 23.1 (приложение № 2 к Приказу МЗ СО

и ТФОМС СО от 23 января 2015 г. № 73-п/17; см. Дополнительная информация), который отправляется в МЗ СО и ТФОМС СО для оплаты случаев оказания медицинской помощи; информирует главного врача медицинской организации по месту жительства больного о внесении пациента в регистр № 23.1 и необходимости инициации ИБТ по соответствующей клинико-статистической группе. Главный врач медицинской организации выполняет закупку ГИБП, и пациента приглашают на таргетную терапию.

В Приказе МЗ СО от 28.08.2019 № 1670-п «О внесении изменений в Приказ от 24.01.2014 № 64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология»»³ был определён перечень муниципальных образований, закреплённых за медицинскими организациями, для оказания специализированной медицинской помощи больным по профилю «аллергология и иммунология», в том числе для лечения ГИБП в условиях дневного/круглосуточного стационара; утверждена форма областного регистра больных ТБА, нуждающихся в применении ГИБП (приложение № 6 к Приказу МЗ СО от 28.08.2020 № 1670-п; см. Приложение), для планирования и мониторинга эффективности ИБТ. Данный регистр больных ТБА включает краткие данные анамнеза заболевания, аллергологического и инструментального исследований, клинический диагноз с указанием фенотипа, степени тяжести, уровня контроля бронхиальной астмы, сопутствующих заболеваний, план ведения пациента (ИБТ в дневном/круглосуточном стационаре или режим ожидания ИБТ) и оценку эффективности лечения (функция дыхания и уровень контроля астмы). С учётом рекомендаций Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI; 2020) данный регистр больных ТБА для оценки эффективности биологической терапии целесообразно расширить, включив тяжёлые обострения астмы, качество жизни и безопасность ИБТ [8].

С целью повышения качества и доступности медицинской помощи пациентам Свердловской области с ТБА, нуждающимся в применении иммунобиологических препаратов, ТФОМС СО с января 2020 г. произвёл разгруппировку клинико-статистических групп дневного стационара для ГИБП, применяемых в рамках таргетной терапии ТБА, в соответствии с международным непатентованным наименованием (МНН) и дозами препаратов, что явилось ключевым фактором в обеспечении доступности дорогостоящих препаратов для пациентов с ТБА, в том числе в отдалённых районах Свердловской области (табл. 1).

Согласно Приказу МЗ СО и ТФОМС СО от 18.03.2020 № 398-п/113⁴ были определены медицин-

ские организации, имеющие право проводить ИБТ, и ответственным за формирование и ведение регистра больных ТБА № 23.1 был определён главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ СО, который ежеквартально должен подавать в МЗ СО и ТФОМС СО электронный регистр больных ТБА № 23.1 (для оплаты случаев оказания медицинской помощи), включающий данные пациента (ФИО, СНИЛС, страховой полис), код МКБ-10 (J45.0, J45.1, J45.8), МНН ГИБП, дозу и кратность введения препарата, наименование медицинской организации (приложение № 2 к Приказу МЗ СО и ТФОМС СО от 23 января 2015 № 73-п/17; см. Дополнительная информация).

Таргетная терапия ТБА была внедрена в межмуниципальных медицинских центрах управленческих округов Свердловской области и в Екатеринбурге, где врачи аллергологи-иммунологи и/или пульмонологи в своём округе контролируют эффективность, переносимость и нежелательные явления на ГИБП у пациентов с ТБА, а также представляют новых больных ТБА, кандидатов на ИБТ, ответственному за формирование и ведение регистра ТБА — главному внештатному специалисту аллергологу-иммунологу МЗ СО (табл. 2). Такая система децентрализации ИБТ продемонстрировала свою жизнеспособность и эффективность в условиях пандемии COVID-19, когда пациенты продолжали получать ИБТ по месту жительства, несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию, при этом не было необходимости выезжать в региональный центр для проведения таргетной терапии.

В рамках программы внедрения ИБТ для практических врачей амбулаторного звена было прочитано 11 лекций и проконсультировано 157 пациентов, направленных врачами терапевтами, аллергологами-иммунологами и пульмологами для решения вопроса о назначении ИБТ. Из 157 пациентов у 23 (15%) диагноз бронхиальной астмы не подтверждён; у 15 пациентов установлен диагноз хронической обструктивной болезни лёгких, у 3 — выявлена «сердечная астма» на фоне тяжёлых заболеваний сердечно-сосудистой системы, у 2 — альвеолит, ещё у 2 — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 1 — синдром Чарджа—Стросс.

У 134/157 (85%) пациентов подтверждён диагноз бронхиальной астмы, из них у 52 (39%) установлена тяжёлая бронхиальная астма, подлежащая ИБТ; у 82 (61%) — нетяжёлая или форма, трудная для лечения. Скрининг-тест «Фадиаатоп» проведён 87 пациентам, из них у 49 (56%) тест оказался положительным.

³ Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561508478>. Дата обращения 15.01.2021.

⁴ Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561785169>. Дата обращения 15.01.2021.

Таблица 1. Приложение № 13 к Тарифному соглашению по ОМС от 28.12.2019 Перечень клинико-статистических групп, коэффициенты относительной затратёмости и тарифы на случаи лечения по клинико-статистическим группам в условиях дневного стационара (в ред. Соглашения от 30.01.2020 № 1, ред. Соглашения от 27.02.2020 № 2, ред. Соглашения от 27.03.2020 № 3)

Table 1. Appendix No. 13 to the Tariff Agreement on Compulsory Health Insurance dated 28.12.2019. The list of clinical and statistical groups, the coefficients of the relative cost intensity and tariffs for the case of treatment by clinical and statistical groups in a day-stay hospital (revised by the Agreement of 30.01.2020 N 1, revised by the Agreement of 27.02.2020 N 2, revised by the Agreement of 27.03.2020 N 3)

Название препарата, доза	Код КСГ	Наименование КСГ	Коэффициент относительной затратёмости	Тариф, руб.		КСГ, к которым не применяется коэффициент уровня, подуровня оказания медицинской помощи (+)	Оплата по КСГ в размере 80%, 90% или 100% независимо от длительности случая	Комментарии
				с коэффициентом дифференциации - 1,105	с коэффициентом дифференциации - 1,14			
	1	2	3	4	5	6	7	0
Омализумаб 150 мг и 300 мг	ds36.004.5	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 5)	2,86	38 786	40 015	+	100%	
Дупилумаб	ds36.004.6	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 6)	2,87	38 922	40 155	+	100%	вступает в силу с 01.02.2020 (ТС 2)
Резлизумаб	ds36.004.8	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 8)	3,36	45 567	47 010	+	100%	вступает в силу с 01.02.2020 (ТС 2)
Омализумаб 450 мг	ds36.004.12	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 12)	4,26	57 773	59 603	+	100%	вступает в силу с 01.03.2020 (ТС 3)
Меполизумаб	ds36.004.13	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 13)	4,28	58 044	59 882	+	100%	вступает в силу с 01.03.2020 (ТС 3)
Омализумаб 600 мг	ds36.004.16	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 16)	5,67	76 895	79 330	+	100%	
Бенрализумаб	ds36.004.22	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 22)	10,08	136 702	141 031	+	100%	вступает в силу с 01.03.2020 (ТС 3)

Таблица 2. Медицинские организации и управленческие округа Свердловской области, где проводится иммунобиологическая терапия больным тяжёлой бронхиальной астмой**Table 2. Medical organizations and administrative districts of the Sverdlovsk region, where immunobiological therapy is carried out for patients with severe asthma**

Наименование медицинской организации	Округ
ФГБУЗ ЦМСЧ № 91 ФМБА России, Лесной (аллерголог-иммунолог)	ГО «Город Лесной»
ФГБУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России, Новоуральск (пульмонолог, аллерголог-иммунолог)	Новоуральский ГО
ГАУЗ СО СОБ № 2, Екатеринбург (аллерголог-иммунолог)	Согласно прикреплённому населению
ГАУЗ СО СОКБ № 1, Екатеринбург (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Вне округов
ГАУЗ СО «Ирбитская ЦГБ» (аллерголог-иммунолог)	Восточный округ
ГБУЗ СО «Демидовская ГБ», Нижний Тагил (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Горнозаводской округ
ГБУЗ СО «Красноуфимская РБ» (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Западный округ
ГБУЗ СО «ГБ г. Первоуральск» (пульмонолог)	
ГАУЗ СО «Серовская ГБ» (пульмонолог)	Северный округ
ГАУЗ СО «ГБ г. Каменск-Уральский» (пульмонолог)	Южный округ
МБУ «ЦГКБ № 6» (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Екатеринбург
ООО «МО «Новая Больница» (пульмонолог, аллерголог-иммунолог)	

Интересно, что у некоторых пациентов с неаллергической астмой (отрицательные аллергологический анамнез и кожные пробы) и с отрицательным тестом «Фадиа топ» отмечались высокие уровни общего IgE (в среднем до 827 МЕ/мл), что свидетельствует о

невозможности использования в качестве маркера аллергии концентрации общего IgE (табл. 3).

Из 52 пациентов с ТБА, подлежащих ИБТ, в регистр в первом полугодии 2020 г. были включены 44 человека (отобранные в IV квартале 2019 г.

Таблица 3. Характеристика пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в зависимости от применяемых генно-инженерных биофармацевтических препаратов**Table 3. Characteristics of patients with severe asthma depending on the biologicals used**

МНН ГИБП	Число пациентов, n=65	Код МКБ-10	Число пациентов, получающих СГКС, n=25	Phadiatop (норма ≤0,35 кЕдА/л), Ме (Q1–Q3)	Эозинофилы крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)	ОФВ ₁ %, М+SD	АСТ, баллы, Ме (Q1–Q3)
Омализумаб	32	J45.0	9	4,45 (1,54–7,15)	388 (175–639)	59,7+18,8	11 (7–13)
Омализумаб	1	J45.8					
Дупилумаб	3	J45.0	4	20,7 (0,14–55,0)	293 (166–570)	61,6+27,7	14 (11–17,5)
Дупилумаб	7	J45.1					
Дупилумаб	1	J45.8					
Меполизумаб	11	J45.1	6	0,2 (0,1–0,6)	630 (383–1110)	58,0+22,4	10 (7–11)
Реслизумаб	4	J45.1	2	0,05 (0,04–0,05)	890 (800–914)	49,7+13,1	13 (12,5–13,5)
Бенрализумаб	6	J45.1	4	0,06 (0,02–0,1) [общий IgE 827 МЕ/мл]	1204 (624–2123)	66,0+20,0	11 (10–11)

Примечание. СГКС — системные глюкокортикоиды, ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду, АСТ — тест уровня контроля над астмой.

Note. SGCS — systemic glucocorticosteroids, FEV₁ — forced expiratory volume for 1 second, ACT — asthma control test.

Таблица 4. Характеристика пациентов с ТБА, отобранных на иммунобиологическую терапию в Свердловской области
Table 4. Characteristics of patients with severe asthma selected for immunobiological therapy in the Sverdlovsk region

Код МКБ-10	Число пациентов, n=65	Средний возраст, лет, Me (Q1–Q3)	Phadiatop (норма $\leq 0,35$ кЕдА/л), Me (Q1–Q3)	Эозинофилы крови, кл/мкл, Me (Q1–Q3)	ОФВ ₁ , %, M+SD	АСТ, баллы, Me (Q1–Q3)
J45.0	35	46,0 (39,5–55,5)	4,6 (1,6–10,3)	342 (185–621)	61,2+19,1	11 (8–14)
J45.1	28	58,0 (51,0–62,3)	0,1 (0,03–0,3)	809 (434–1093)	57,2+20,7	11 (8–11)
J45.8 (аллергическая и неаллергическая астма)	2	59,5 (52,8–66,3)	2,4 (1,4–3,3)	354 (213–496)	58,8+37,7	10 (6–13)

Примечание. ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду, АСТ — тест уровня контроля над астмой.

Note. FEV₁ — forced expiratory volume for 1 second, АСТ — asthma control test.

и I квартале 2020 г.); во втором полугодии в регистр было включено 8 пациентов, что связано с эпидемическим неблагополучием в регионе по COVID-19, осложнившим набор пациентов в группу таргетной терапии. Таким образом, число больных ТБА, получающих ИБТ в IV квартале 2020 г., достигло 65 человек. Распределение больных ТБА по МНН назначенных ГИБП следующее: 33 пациента — омализумаб, 11 — меполизумаб, 11 — дупилумаб, 6 — бенрализумаб, 4 — реслизумаб (см. табл. 3). При этом у всех пациентов отмечено неконтролируемое течение, у 28% больных имеется зависимость от глюкокортикоидных препаратов. Обращает на себя внимание высокий уровень теста «Фадиаатоп» у 3 больных на дупилумабе, что связано с сопутствующим астме тяжёлым атопическим дерматитом с характерным высоким уровнем IgE.

Необходимо отметить, что в группе отобранных на ИБТ пациентов в 55% случаев преобладает аллергический фенотип, что соответствует распределению пациентов по данному фенотипу в популяции больных ТБА [7]. При этом скрининг-тест на аллергию «Фадиаатоп» показывает положительный результат у пациентов с атопической бронхиальной астмой (J45.0) и смешанной астмой (аллергическая и неаллергическая астма, J45.8), отрицательный — у больных с неаллергической астмой (J45.1). У пациентов с неаллергической и смешанной астмой уровень эозинофилии значительно выше, а уровень контроля и функции дыхания значительно ниже, чем у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы (табл. 4).

Следует сказать, что инициация ИБТ пациентам с ТБА с целью оценки переносимости и стартовой эффективности таргетной терапии проводится в течение 4–6 мес, в основном в условиях круглосуточного стационара, по клинико-статистической группе st36.003. Затем пациентов переводят на лечение в дневной стационар (клинико-статистическая группа ds36.004) в соответствии с разгруппированными

клинико-статистическими группами для ГИБП, что даёт существенную экономию средств ОМС. Так, например, со II квартала 2020 г. 43% пациентов пролечено в группе st36.003 и 57% — в дневном стационаре (ds36.004); с III квартала 2020 г. уже 77% пациентов пролечено в дневном стационаре и 23% пациентов — в клинико-статистической группе.

Важно отметить, что в связи с пандемией COVID-19 в некоторых медицинских организациях круглосуточные стационары были перепрофилированы в инфекционные, в результате чего пациенты с ТБА получали и продолжают получать ИБТ в дневных стационарах, тогда как в других медицинских организациях сохранилась возможность лечения в клинико-статистических группах, а дневные стационары были закрыты из-за нехватки медицинского персонала. Несомненно, гибкость системы организации медицинской помощи в Свердловской области, оперативная реакция Министерства здравоохранения и ТФОМС СО в условиях меняющейся ситуации позволили обеспечить больных ТБА непрерывным курсом иммунобиологической терапии.

Заключение

Таким образом, внедрение иммунобиологической терапии ТБА в Свердловской области проводится в рамках разработанной программы и базируется на регламентирующих документах Министерства здравоохранения и ТФОМС Свердловской области, предусматривающих порядок направления пациентов на таргетную терапию, гибкий выбор места её проведения (ГАУЗ СО СОКБ № 1, СОБ № 2; межмуниципальные медицинские центры, медицинская организация, дневной/круглосуточный стационар) и способов оплаты; порядок формирования и ведения регистров пациентов с ТБА.

В организацию иммунобиологической терапии больным ТБА в Свердловской области заложен принцип децентрализации, приближающий высокоспециализированные виды медицинской помощи

к пациентам и позволяющий своевременно и в полном объёме оказывать плановую медицинскую помощь по профилю «аллергология и иммунология» в условиях ограничений, обусловленных пандемией COVID-19.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Виноградов А.В. — концепция и дизайн исследования; Бельтюков Е.К., Наумова В.В. — сбор и обработка материала; Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Смоленская О.Г. — статистическая обработка данных; Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Виноградов А.В. — написание текста; Виноградов А.В., Шелякин В.А., Смоленская О.Г. — редактирование.

Author contribution. Beltyukov E.K., Shelyakin V.A., Vinogradov A.V. — concept and design of the study; Beltyukov E.K., Naumova V.V. — collection and processing of the material; Naumova V.V., Beltyukov E.K., Smolenskaya O.G. — statistical data processing; Beltyukov E.K., Naumova V.V., Vinogradov A.V. — writing the text; Vinogradov A.V., Shelyakin V.A., Smolenskaya O.G. — editing. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Humbert M., Taillé C., Mala L., et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study // *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 51, N 5. P. 1702523. doi: 10.1183/13993003.02523-2017
- Schatz M., Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 645–648. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L., et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // *European Re-*

spiratory Journal. 2017. Vol. 49, N 5. P. 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017

- Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? // *Respir Res*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
- Casale T., Luskin A., Busse W., et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a Prospective Real-World Study // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 7, N 1. P. 156–164.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
- Бельтюков Е.К., Виноградов А.В., Тузанкина И.А., Каракина М.Л. Об организации специализированной медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология» // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8, № 3. С. 482–484.
- Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Абдуллаев В.Х. и др. Распространенность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы на Среднем Урале // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 2. С. 67–74. doi: 10.36691/rja1200
- Agache I., Akdis C., Akdis M., et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 1. P. 14–44. doi: 10.1111/all.14425
- Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V 2.0, April 2019. Available from: <http://www.gin-asthma.org>
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы T2-эндотипа // *Пульмонология*. 2020. Т. 30, № 2. С. 227–244. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244

REFERENCES

- Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *European Respiratory Journal*. 2018;51(5):1702523. doi: 10.1183/13993003.02523-2017
- Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;2(6):645–648. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
- Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
- Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
- Casale T, Luskin A, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a Prospective Real-World Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;7(1):156–164.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
- Beltyukov EK, Vinogradov AV, Tuzankina IA, Karakina ML. On organization the special healthcare for the adult patients in Sverdlovsk region by profile “allergol-

- ogy and immunology". *Russian Journal of Immunology*. 2014;8(3):482–484. (In Russ).
7. Beltyukov E, Naumova V, Abdullaev V, et al. Prevalence of severe bronchial asthma phenotypes in the Middle Urals. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(2):67–74. (In Russ). doi: 10.36691/rja1200
8. Agache I, Akdis C, Akdis M, et al. EAAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14–44. doi: 10.1111/all.14425
9. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V 2.0, April 2019. Available from: <http://www.gin-asthma.org>
10. Nenasheva N, Kurbacheva O, Avdeev S, et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Russian Pulmonology*. 2020;30(2):227–244. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н.;
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Соавторы:

Бельтюков Евгений Кронидович,
д.м.н., доцент;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

Шелякин Валерий Александрович;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0972-5449>;
eLibrary SPIN: 5615-1159; e-mail: shva71@gmail.com

Виноградов Александр Владимирович, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2033-3422>;
eLibrary SPIN: 9417-9671; e-mail: a.vinogradov@egov66.ru

Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0705-6651>;
eLibrary SPIN: 5443-9382; e-mail: o.smolenskaya@mail.ru

AUTHORS INFO

Veronika V. Naumova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3, Repina street, Ekaterinburg, 620028, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Evgeny K. Beltyukov, MD, Dr. Sci. (Med.),
Assistant Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

Valery A. Shelyakin;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0972-5449>;
eLibrary SPIN: 5615-1159; e-mail: shva71@gmail.com

Alexander V. Vinogradov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2033-3422>;
eLibrary SPIN: 9417-9671; e-mail: a.vinogradov@egov66.ru

Olga G. Smolenskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0705-6651>;
eLibrary SPIN: 5443-9382; e-mail: o.smolenskaya@mail.ru

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Приложение № 6 к Приказу Министерства здравоохранения
Свердловской области от 28.08.2020 № 1670-п**

Территориальный регистр пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, нуждающихся в применении генно-инженерных биологических препаратов (Свердловская область)

Фамилия, имя, отчество пациента _____

Дата рождения _____ Телефон _____ E-mail: _____

Место жительства (по прописке/фактическое) _____

Род занятий, профессия _____

СНИЛС _____ Страховой полис ОМС _____

Группа инвалидности _____ Дата визита _____ Дата следующего визита _____

Медицинская организация (МО), в которой наблюдается пациент _____

Аллергологический анамнез _____

Контакт с аллергенами _____

Элиминация аллергенов/триггеров (да/нет, эффект элиминации) _____

Курение, в том числе пассивное (количество пачка-лет) _____ Дата отказа _____

Профессиональная вредность (вид, длительность экспозиции) _____

Лекарственная непереносимость _____

Регистрация нежелательного явления _____

Текущий объём терапии _____

Техника ингаляций, приверженность терапии _____

ГКС-зависимость (указать поддерживающую дозу, продолжительность приёма) _____

Применение моноклональных антител (дата, МНН и продолжительность лечения) _____

Аллергенспецифическая иммунотерапия (указать лечебные аллергены, схему АСИТ и эффективность) _____

Фадиатоп _____ Общий IgE _____ Дата _____ Масса тела _____

Импуносар (специфические IgE) _____ Дата _____

Кожные тесты с аллергенами _____ Дата _____

Общий анализ крови _____ мочи _____ Дата _____

ЭКГ _____ Дата _____

Рентгенография (КТ) ОГК _____ Дата _____

Костная денситометрия _____

ОФВ₁ _____ ФЖЕЛ _____ ОФВ₁/ФЖЕЛ _____ БДТ _____ Дата _____

Клинический диагноз: фенотип _____ степень тяжести _____

ступень терапии _____ уровень контроля _____ сенсibilизация/аллергия _____

Код основного диагноза по МКБ-10 _____

Сопутствующая профильная патология: аллергический ринит, конъюнктивит, поллиноз, атопический дерматит, хр. риносинусит, полипоз носа и т.п. _____

Сопутствующая прочая патология _____

План ведения пациента _____

Технология: дневной стационар, круглосуточный стационар, режим ожидания _____

Код КСГ _____ МНН генно-инженерного препарата (ГИП) _____

Торговое наименование ГИП _____

Доза ГИП на один случай, мг _____ Дата начала лечения ГИП _____

Дата окончания лечения ГИП _____

Нежелательное побочное действие ГИП, регистрация _____

Медицинская организация (наименование и код), в которой будет проводиться лечение ГИП _____

Эффективность лечения ГИП: абсолютное число эозинофилов крови и/или мокроты до лечения _____

после лечения _____

ОФВ₁: до лечения _____ после лечения _____

АСТ/АСQ5: до лечения _____ после лечения _____

Дата включения в регистр _____ Дата исключения из регистра _____

Комментарии _____

Приложение № 2 к Приказу Министерства здравоохранения Свердловской области и Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области от 23 января 2015 г. № 73-п/17

Форма территориального регистра пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов (для тяжёлой бронхиальной астмы, регистр № 23.1)

N (признак) регистра	Данные пациента				Данные представителя пациента <*>				Код диагноза по МКБ-10 (с расширением после точки)	Наименование лекарственного средства (МНН <***>), мг	Доза лекарственного средства (на курс <***>), мм.гггг)	Месяц начала лечения (первого введения ЛП в СЭП) (формат: <***>), мм.гггг)	МО, в котором будет проводиться лечение		Дата включения в регистр (формат: ДД.ММ.ДД.ММ.ГГГГ)											
	Документ, подтверждающий факт страхования по ОМС	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения (формат: ДД.ММ.ГГГГ)	СНИЛС	Фамилия	Имя					Отчество	Дата рождения (формат: ДД.ММ.ГГГГ)		Код группы	Наименование									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
23.1																										

Дата составления/актуализации регистра
Ф.И.О. и подпись гл. специалиста МЗСО

Примечание:

- <*> при отсутствии документа, подтверждающего факт страхования по программе обязательного медицинского страхования (ОМС) (у детей), вносятся данные документа законного представителя ребёнка;
- <***> 1 — старый полис; 2 — временное свидетельство; 3 — полис нового образца;
- <***> у лекарственных средства тобрамицин указывать форму выпуска (раствор/капсулы);
- <***> для лекарственных препаратов в рамках клинико-статистических групп 22.2, 31.2, 154.3, 147.3, 176.2 (иммуновоспалительные заболевания с введением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа и других иммунобиологических препаратов) курсовая доза приравнена к дозе на месяц;
- <***> указывается код медицинской организации (МО), представленный на сайте ТФОМС СО (<http://www.tfoms.e-burg.ru/register/registry-mo/>); данные Регистра должны быть предоставлены в ТФОМС в формате файла .xlsx в бумажном и электронном виде.