

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

# Анти-IL-4,13-стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой

В.В. Наумова, Д.В. Киселева, Е.К. Бельтюков, Я.Р. Старикова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** T2-воспаление лежит в основе бронхиальной астмы и воспалительных заболеваний носа, подтверждающая концепцию «единого заболевания дыхательных путей». Препарат дупилумаб, блокируя рецептор интерлейкинов 4 и 13, способен улучшать клинико-функциональные показатели и качество жизни коморбидных пациентов с T2-заболеваниями.

**Цель** — оценить эффективность анти-IL-4,13-терапии у коморбидных пациентов в региональном регистре больных тяжёлой бронхиальной астмой.

**Материалы и методы.** Исследование эффективности дупилумаба проводилось методом сравнения связанных совокупностей на основе территориального регистра взрослых пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями носа. Как основной исход оценивали изменение среднего количества баллов в АСТ-тесте и повышение доли пациентов с частично и полностью контролируемой тяжёлой бронхиальной астмой. Оценивали также потребность в бронхолитиках и системных глюкокортикостероидах, число обострений астмы, вызовов бригад скорой медицинской помощи и госпитализаций, качество жизни (опросник AQLQ), уровень эозинофилов периферической крови, функцию внешнего дыхания. Динамику состояния пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа оценивали по опросникам SNOT-22 и ВАШ. Проводили подгрупповой анализ динамики среднего количества баллов в АСТ-тесте в зависимости от фенотипа хронических воспалительных заболеваний носа.

**Результаты.** За 12 месяцев терапии дупилумабом АСТ увеличился с 11 (Q1–Q3: 7–13) до 20 (Q1–Q3: 18–24) баллов ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с частично и полностью контролируемой астмой увеличилась с 0 до 57,9% ( $p < 0,001$ ). Потребность в бронхолитиках уменьшилась с 17,5 (Q1–Q3: 5,8–24,5) до 1,0 (Q1–Q3: 0,0–2,2) дозы в неделю ( $p < 0,001$ ). До терапии дупилумабом 68,5% пациентов принимали системные глюкокортикостероиды, через 12 месяцев терапии — 10,5% пациентов ( $p < 0,001$ ). Снизилось количество обострений астмы с  $2,19 \pm 1,83$  (95% ДИ 1,28–3,11) до  $0,22 \pm 0,55$  (0,05–0,49) на пациента в год ( $p < 0,001$ ) и госпитализаций с  $1,00 \pm 1,27$  (95% ДИ 0,37–1,63) до  $0,17 \pm 0,51$  (95% ДИ 0,09–0,42) ( $p < 0,001$ ). Качество жизни по AQLQ повысилось с 2,91 (Q1–Q3: 2,43–3,86) до 5,89 (Q1–Q3: 4,70–6,58) баллов ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось увеличение объёма форсированного выдоха за первую секунду с  $55,38\% \pm 16,66$  (95% ДИ 47,10–63,67) до  $81,5\% \pm 19,14$  (95% ДИ 71,98–91,02) ( $p < 0,001$ ). По опроснику SNOT-22 получено снижение с  $47 \pm 29$  (95% ДИ 34–61) до  $25 \pm 18$  (95% ДИ 17–34) ( $p < 0,001$ ), по ВАШ — с  $7 \pm 2$  (95% ДИ 6–8) до  $4 \pm 2$  (95% ДИ 3–5) ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Дупилумаб продемонстрировал улучшение контроля над симптомами тяжёлой бронхиальной астмы и хроническими воспалительными заболеваниями носа, повышение качества жизни, улучшение функции дыхания, уменьшение количества обострений астмы и госпитализаций. Пациенты с тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими хроническим полипозным риносинуситом, в том числе осложнённым аллергическим ринитом, лучше отвечают на терапию дупилумабом, чем пациенты с сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом без полипов.

**Ключевые слова:** тяжёлая бронхиальная астма; хронический риносинусит без полипов; хронический полипозный риносинусит; аллергический ринит; дупилумаб; АСТ; AQLQ; SNOT-22; ВАШ.

## Как цитировать

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 тяжёлой бронхиальной астмой // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 435–446.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

# Anti-IL-4,13 strategy in management of comorbid patients in the regional register of severe bronchial asthma

Veronika V. Naumova, Darina V. Kiseleva, Evgeny K. Beltyukov, Yana R. Starikova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** T2 inflammation underlies bronchial asthma and inflammatory nasal diseases, supporting the concept of a “united airway disease.” Dupilumab, by blocking interleukin-4 and -13 receptors, can improve the clinical and functional parameters and life quality of comorbid patients with T2 diseases.

**AIM:** To evaluate efficacy of anti-IL4R,13 therapy in patients with severe asthma with chronic inflammatory nasal diseases in real clinical practice.

**MATERIALS AND METHODS:** The study of dupilumab efficacy was conducted by comparing related populations based on a regional register of patients with severe asthma and concomitant chronic inflammatory nasal diseases. Asthma control achievement and decrease in the rate of patients with uncontrolled asthma were assessed as primary endpoint. The need for bronchodilators and systemic glucocorticosteroids, number of asthma exacerbations, emergency calls and hospitalizations, AQLQ scores, level of peripheral blood eosinophils, and respiratory function were also assessed. Nasal symptoms were assessed using SNOT-22 and VAS. A subgroup analysis of ACT scores was performed depending on chronic inflammatory nasal disease phenotypes.

**RESULTS:** Within 12 months of dupilumab therapy, ACT increased from 11 (Q1–Q3: 7–13) to 20 (Q1–Q3: 18–24) points ( $p < 0.001$ ). The rate of patients with partially and fully controlled asthma increased from 0 to 57.9% ( $p < 0.001$ ). The need for bronchodilators decreased from 17.5 doses per week (Q1–Q3: 5.8–24.5) to 1.0 (Q1–Q3: 0.0–2.2) ( $p < 0.001$ ). Before the dupilumab therapy, 68.5% of the patients took systemic corticosteroids and, after 12 months, 10.5% of patients ( $p < 0.001$ ). The number of asthma exacerbations decreased from  $2.19 \pm 1.83$  (95% CI 1.28–3.11) to  $0.22 \pm 0.55$  (0.05–0.49) ( $p < 0.001$ ) and hospitalizations from  $1.00 \pm 1.27$  (95% CI 0.37–1.63) to  $0.17 \pm 0.51$  (95% CI 0.09–0.42) ( $p < 0.001$ ). AQLQ scores increased from 2.91 (Q1–Q3: 2.43–3.86) to 5.89 points (Q1–Q3: 4.70–6.58) ( $p < 0.001$ ). The volume of forced exhalation in 1 sec increased from  $55.38\% \pm 16.66\%$  (95% CI 47.10–63.67) to  $81.5\% \pm 19.14\%$  (95% CI 71.98–91.02) ( $p < 0.001$ ). SNOT-22 scores decreased from  $47 \pm 29$  (95% CI 34–61) to  $25 \pm 18$  (95% CI 17–34) points ( $p < 0.001$ ) and the VAS score from  $7 \pm 2$  (95% CI 6–8) to  $4 \pm 2$  (95% CI 3–5) ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Dupilumab improved asthma and nasal symptoms control, improved quality of life and respiratory function, and reduce asthma exacerbations and hospitalizations. Patients with severe asthma and comorbid allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with polyps responded better to dupilumab therapy than patients with chronic rhinosinusitis without polyps.

**Keywords:** severe bronchial asthma; allergic rhinitis; chronic rhinosinusitis with nasal polyps; chronic rhinosinusitis without nasal polyps; dupilumab; ACT; AQLQ; SNOT-22; VAS.

## To cite this article

Naumova VV, Kiseleva DV, Beltyukov EK, Starikova YaR. Anti-IL-4,13 strategy in management of comorbid patients in the regional register of severe bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):435–446. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

## Список сокращений

АР — аллергический ринит

ВАШ — визуальная аналоговая шкала

КДБА — короткодействующие бета-агонисты (короткодействующие агонисты бета-адренорецепторов)

ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду

сГКС — системные глюкокортикостероиды

ТБА — тяжёлая бронхиальная астма

ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа

ХПРС — хронический полипозный риносинусит

ХРС — хронический риносинусит

ACT (Asthma Control test) — тест по контролю над бронхиальной астмой

AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) — опросник по качеству жизни при астме

SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) — опросник результатов лечения синоназальных заболеваний

## ОБОСНОВАНИЕ

Тяжёлая бронхиальная астма (ТБА) представляет собой сложное гетерогенное состояние, которым страдают от 3 до 10% пациентов с астмой [1]. Тяжёлая эозинофильная астма признана одним из наиболее частых, тяжёлых и трудно поддающихся лечению подтипов астмы, которая часто сопровождается наличием сопутствующих воспалительных заболеваний носа, таких как хронический риносинусит с назальными полипами [2].

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой группу заболеваний с многофакторной этиологией, вовлекающих компоненты иммунного и эпителиального барьера под влиянием микробиома, окружающей среды и генетических факторов, которые приводят к воспалению слизистой оболочки носовых пазух [2–4].

Клинически воспалительные заболевания носа при астме связаны с более тяжёлыми синоназальными симптомами и худшим качеством жизни. Астму при наличии полипоза носа также труднее контролировать, поскольку она более склонна к обострениям, повышенной обструкции дыхательных путей и более обширным эозинофильным воспалениям [2–4].

Основополагающая системная воспалительная связь между заболеваниями носа и астмой обеспечивает убедительное обоснование для системного лечения новыми биологическими препаратами, нацеленными на основные воспалительные пути 2-го типа [1, 3]. С другой стороны, до настоящего времени не разработаны чёткие критерии отбора пациентов на тот или иной таргетный препарат, происходит поиск маркеров ответа на биологическую терапию.

В данной работе представлен анализ эффективности анти-IL-4,13-терапии у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и хроническими воспалительными заболеваниями носа.

**Цель исследования** — оценить эффективность анти-IL-4,13-терапии у коморбидных пациентов в региональном регистре больных ТБА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Мы провели открытое наблюдательное проспективное нерандомизированное исследование эффективности дупилумаба у коморбидных пациентов из регионального регистра больных ТБА методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после»).

### Критерии соответствия

Исследование проведено на базе регионального регистра больных ТБА Свердловской области. Организация и функционирование регистра больных ТБА подробно описаны ранее [5].

**Критерии включения:** пациенты из регионального регистра больных ТБА с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями носа (ХВЗН), которым назначен препарат дупилумаб в рамках 5-й степени терапии бронхиальной астмы. К ХВЗН относили аллергический ринит (АР), хронический риносинусит (ХРС) и хронический полипозный риносинусит (ХПРС).

**Критерии исключения:** пациенты регистра, которым назначен любой другой таргетный препарат; пациенты младше 18 лет.

### Продолжительность исследования

С февраля 2020 г. по июль 2022 г. в регистр включено 37 пациентов, которым был назначен дупилумаб. Максимальный период наблюдения за каждым пациентом в данном исследовании составил 12 месяцев.

### Описание медицинского вмешательства

Пациентам, включённым в регистр, перед назначением таргетной терапии проводилось подтверждение диагноза и фенотипирование ТБА. Согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10), выделяли группы пациентов с аллергической (J45.0), неаллергической (J45.1) и смешанной (J45.8) бронхи-

альной астмой. Фенотипирование ТБА подробно описано нами ранее [6].

Диагностику АР проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по данному заболеванию, утверждёнными в 2018 г. с последующими изменениями [7, 8].

ХПРС и ХРС без полипов определяли по данным анамнеза, клинической картине (симптомы в течение 6 месяцев и более: стойкая заложенность носа и затруднение носового дыхания, возможная аносмия, скудные выделения из носа) с учётом консультации оториноларинголога и результатов компьютерной томографии придаточных пазух носа.

Препарат дупилумаб назначали пациентам с аллергическим, неаллергическим и смешанным фенотипом бронхиальной астмы согласно инструкции (начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели подкожно).

Для оценки динамики состояния пациентов и безопасности проводимой терапии были определены следующие контрольные точки: Исходный визит, Визит Месяц 4 и Визит Месяц 12. На момент анализа данных (октябрь 2022 г.) из 37 пациентов Визит Месяц 4 прошли 34 пациента, Визит Месяц 12 — 20 пациентов.

## Основной исход исследования

Основным показателем эффективности терапии дупилумабом принято изменение среднего количества баллов в АСТ-тесте (Asthma Control test) и повышение доли пациентов с частично и полностью контролируемой ТБА.

## Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали динамику обострений ТБА, число госпитализаций из-за обострений астмы, вызовов бригад скорой медицинской помощи на одного пациента в год до начала биологической терапии и в течение года применения дупилумаба; динамику объёма фармакотерапии (потребность в быстродействующих бронхолитиках; доля пациентов, требующих назначения системных глюкокортикостероидов). Оценку динамики качества жизни больных ТБА проводили с использованием опросника AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Анализировали в динамике функцию внешнего дыхания (объём форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ<sub>1</sub>) и количество эозинофилов крови. Динамику назальных симптомов регистрировали с помощью опросника SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Отслеживали нежелательные явления.

## Анализ в подгруппах

В исследовании также были сформированы подгруппы пациентов с разными фенотипами ХВЗН: пациенты с ХПРС, ХРС (без полипов), АР, АР+ХПРС и без заболеваний носа. В подгруппах проведён сравнительный анализ среднего количества баллов в АСТ-тесте до начала биологической терапии, на 4-м и 12-м месяцах терапии.

Исследована также зависимость динамики среднего количества баллов в АСТ-тесте и ОФВ<sub>1</sub> (%) от исходного

уровня эозинофилов периферической крови и через 12 месяцев терапии дупилумабом, для чего сформированы подгруппы пациентов с исходным уровнем эозинофилов: подгруппа 1 (<300 кл/мкл) и подгруппа 2 (≥300 кл/мкл).

## Методы регистрации исходов

В контрольные точки пациенты сообщали информацию об обострениях бронхиальной астмы и обращениях за медицинской помощью по поводу обострений. У пациентов собирали сведения о принимаемой терапии, побочных явлениях на препарат; выполняли общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и функцию внешнего дыхания. Пациенты заполняли опросники по контролю над бронхиальной астмой (АСТ), качеству жизни (AQLQ) и назальной симптоматике (SNOT-22 и ВАШ).

## Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, Россия, протокол № 8 от 20.11.2020). Все пациенты подписывали информированное согласие при включении в регистр больных ТБА, в том числе на использование результатов обследования и наблюдения в научных целях. При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинкской декларации.

## Статистический анализ

Ввиду проведения исследования в реальной клинической практике размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для проведения статистического анализа использована программа StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Уровень значимости был установлен при  $p < 0,05$ .

Критерий Шапиро–Уилка применяли для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению. Нормально распределённые количественные показатели приведены в виде средних арифметических величин и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Медиану с квартилями использовали для описания количественных данных при отсутствии нормального распределения ( $Me$ ;  $Q1$ – $Q3$ ). Категориальные показатели указывали как абсолютные значения и процентные доли. U-критерий Манна–Уитни использовали для сравнения двух групп по количественному показателю в случае, если его распределение отличалось от нормального. В двух связанных группах при распределении количественных показателей, отличном от нормального, сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона. При «ненормальном» распределении количественных показателей при сравнении трёх и более групп использовали критерий Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Однофакторный дисперсионный анализ и критерий Тьюки для апостериорного анализа использовали при сравнении количественного показателя

в трёх и более группах при условии нормального распределения данных. Процентные доли при анализе многопольных таблиц сопряжённости сравнивали при помощи хи-квадрата Пирсона. Однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями и парный t-критерий Стьюдента с поправкой Холма для апостериорных сравнений применяли для сравнения количественного признака в связанных группах при нормальном распределении. С помощью критерия Pillai's Trace (След Пиллая) оценивали статистическую значимость изменений показателя в динамике. Непараметрический критерий Фридмана использовали для сравнения трёх и более зависимых совокупностей, если распределение показателя отличалось от нормального. Апостериорный анализ проводили критерием Коновера–Имана с поправкой Холма.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Женщины составили 81,1% пациентов регистра, получающих дупилумаб; 54,1% пациентов имели неаллергическую эозинофильную ТБА; у 19 (52,8%) пациентов

выявлен ХПРС, у 16 (43,2%) — АР, у 7 (19,4%) — ХРС. Сочетание ХВЗН представлено в табл. 1. У 4 (10,8%) пациентов не было сопутствующих ХВЗН. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов чаще встречалась у пациентов с ХПРС (6 пациентов с ХПРС и 5 пациентов с АР+ХПРС). Значительное повышение общего IgE наблюдалось в подгруппе пациентов с АР, что можно объяснить наличием сопутствующего atopического дерматита. В подгруппах пациентов с АР и АР+ХПРС выявлено повышение Фадиатопа до 8,37 (3,45–39,5) и 7,1 (4,3–10,8) PAU/l\* соответственно (\*Phadia arbitrary units — единица измерения, разработанная компанией Pharmacia Diagnostics); см. табл. 1.

### Основные результаты исследования

По АСТ-опроснику определяли уровень контроля над ТБА. Для анализа были доступны данные 19 пациентов, получавших терапию дупилумабом в течение 12 месяцев. Анализ связанных совокупностей выявил увеличение среднего балла в АСТ-тесте уже через 4 месяца терапии ( $p < 0,001$ ). К 12-му месяцу терапии тенденция сохранялась ( $p < 0,001$ ) (рис. 1, а). До начала терапии все пациенты не контролировали симптомы астмы (АСТ  $\leq 19$  баллов).

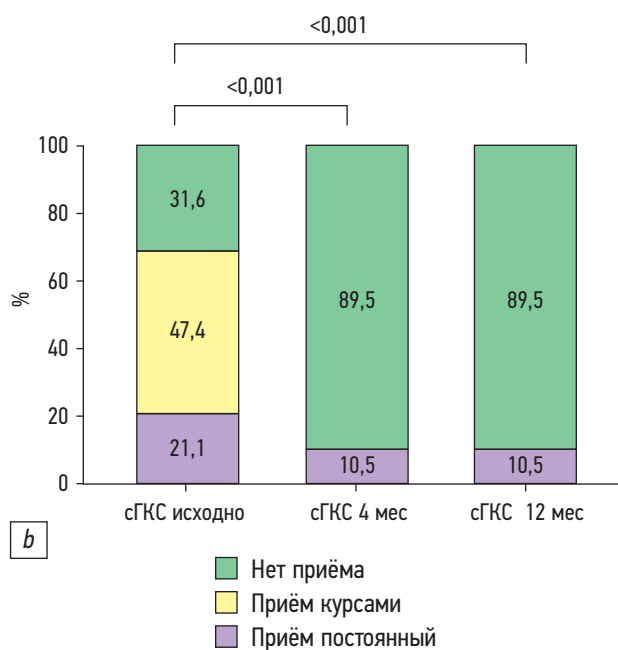
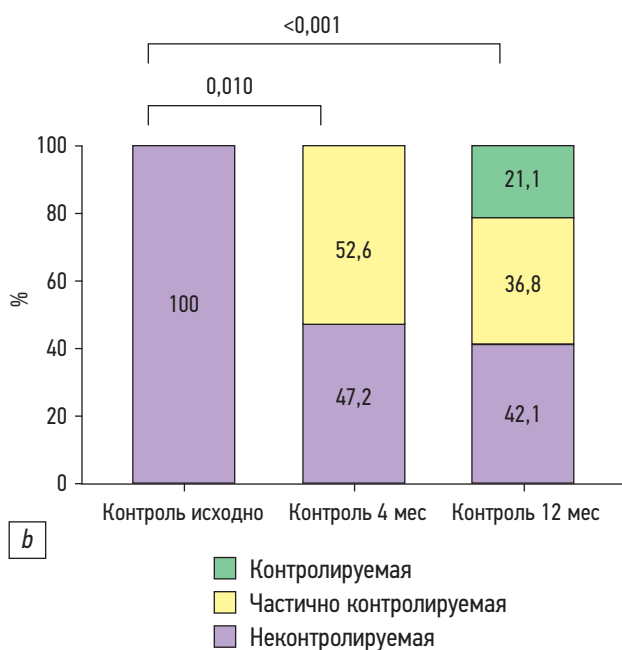
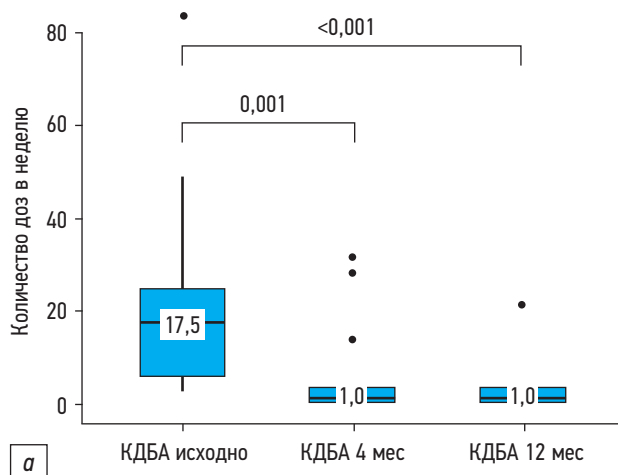
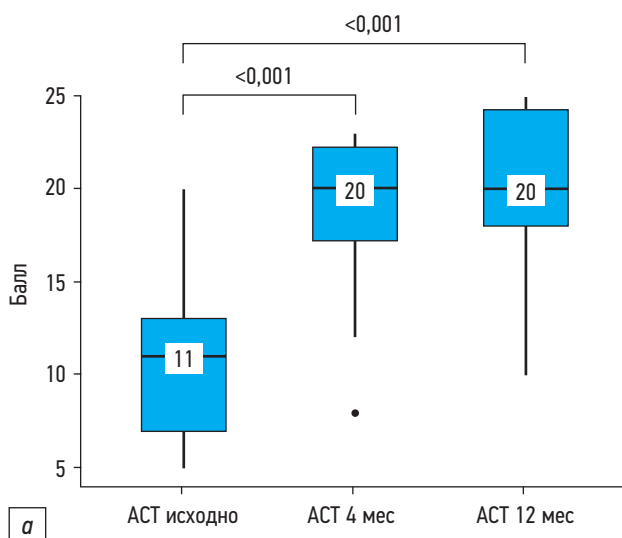
**Таблица 1.** Характеристика коморбидных пациентов регистра, получающих дупилумаб

**Table 1.** Characteristics of comorbid patients in the register receiving dupilumab

Показатели	Всего n=37	АР n=7	ХПРС n=10	АР+ХПРС n=9	ХРС без полипов n=7	Без ХВЗН n=4
Женщины, n (%)	30 (81,1)	5 (13,5)	8 (21,6)	7 (18,9)	7 (18,9)	3 (8,1)
Мужчины, n (%)	7 (18,9)	2 (5,4)	2 (5,4)	2 (5,4)	0	1 (2,7)
Средний возраст, лет, Me (Q1–Q3)	52,0 (42,2–59,8)	39,0 (35,5–52,0)	51,5 (39,0–62,0)	53,0 (48,0–65,0)	55,0 (50,5–58,5)	46,5 (41,5–53,5)
Средний возраст постановки диагноза БА, лет, Me (Q1–Q3)	37,0 (29,5–44,5)	36,0 (6,0–42,0)	38,0 (34,0–38,0)	37,0 (23,0–41,0)	46,0 (32,0–48,5)	33,0 (29,0–37,5)
Фенотип БА J45.0, n (%)	7 (18,9)	4	0	2	0	1
Фенотип БА J45.1, n (%)	20 (54,1)	0	9	1	7	3
Фенотип БА J45.8, n (%)	10 (27,0)	3	1	6	0	0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1–Q3)	26,1 (23,5–31,6)	25,3 (24,2–29,7)	27,8 (23,9–34,5)	23,4 (20,6–25,4)	32,1 (28,8–33,8)	28,6 (24,4–31,5)
Непереносимость НПВП, n (%)	16 (43,2)	0	6 (16,2)	5 (13,5)	4 (10,8)	1 (2,7)
Курение, n (%)	4 (10,8)	2	2	0	0	0
Атопический дерматит, n (%)	6 (16,2)	5	0	1	0	0
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q1–Q3)	158,3 (84,1–1020,0)	1843,5 (1020,0–8113,0)	94,1 (75,6–428,0)	191,6 (115,0–341,0)	115,1 (56,7–145,7)	302,8 (163,8–736,4)
Фадиатоп, PAU/l, Me (Q1–Q3)	0,4 (0,1–9,3)	8,37 (3,45–39,5)	0,1 (0,03–0,83)	7,1 (4,3–10,8)	0,02 (0,01–0,02)	0,07 (0,05–29,7)

**Примечание.** АР — аллергический ринит; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХРС — хронический риносинусит; ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа; БА — бронхиальная астма; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

**Note:** АР — allergic rhinitis; ХПРС — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРС — chronic rhinosinusitis; ХВЗН — chronic inflammatory nasal diseases; БА — bronchial asthma; НПВП — non-steroid antiinflammatory drugs.



**Рис. 1.** Уровень контроля тяжёлой бронхиальной астмы у пациентов регистра по опроснику АСТ: *a* — динамика баллов ( $p_{\text{общее}} < 0,001$ ); *b* — за 12 месяцев терапии дупилумабом ( $p_{\text{общее}} < 0,001$ ).

**Fig. 1.** The level of control of severe bronchial asthma in patients of the registry according to the AST questionnaire: *a* — dynamics of ACT questionnaire scores ( $p_{\text{total}} < 0.001$ ); *b* — asthma control in patients on 12-month dupilumab therapy ( $p_{\text{total}} < 0.001$ ).

На фоне терапии дупилумабом наблюдалось увеличение доли пациентов, имеющих в АСТ-тесте  $\geq 20$  баллов. К 4-му месяцу терапии 52,6% пациентов частично контролировали ТБА (АСТ 20–24 балла). Выявлено также снижение доли пациентов, не контролирующей астму, со 100% до начала терапии до 42,1% через год терапии ( $p < 0,001$ ). К 12-му месяцу терапии 57,9% пациентов имели  $\geq 20$  баллов по АСТ-тесту, в том числе 4 (21,1%) пациента полностью контролировали бронхиальную астму (АСТ 25 баллов) (рис. 1, *b*).

**Рис. 2.** Потребность в противовоспалительных препаратах у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом: *a* — в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах ( $p_{\text{общее}} < 0,001$ ); *b* — системных глюкокортикостероидах ( $p_{\text{общее}} < 0,001$ ).

**Fig. 2.** The need for anti-inflammatory drugs in patients registered for 12 months of therapy with dupilumab: *a* — beta2-adrenergic agonists ( $p_{\text{total}} < 0.001$ ); *b* — systemic glucocorticosteroids ( $p_{\text{total}} < 0.001$ ).

## Дополнительные результаты исследования

С повышением уровня контроля над заболеванием у пациентов наблюдалось уменьшение использованных доз КДБА с 17,5 доз в неделю (Q1–Q3: 5,8–24,5) исходно до 1 дозы в неделю на пациента (Q1–Q3: 0,0–2,2) через 12 месяцев терапии дупилумабом ( $p < 0,001$ ) (рис. 2, *a*). В ходе лечения дупилумабом снизилось также число пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды (СГКС), с 68,5% ( $n=13$ ) исходно до 10,5% ( $n=2$ ) на 4-м месяце

терапии ( $p < 0,001$ ) при сохранении тенденции до 12-го месяца терапии (рис. 2, б).

Улучшение контроля над ТБА сопровождалось статистически значимым уменьшением числа обострений бронхиальной астмы с  $2,19 \pm 1,83$  на пациента в год исходно до  $0,22 \pm 0,55$  на пациента через 12 месяцев терапии дупилумабом ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Соответственно, наблюдалось снижение использования ресурсов здравоохранения — госпитализаций и вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу обострений ТБА. До начала терапии дупилумабом у 12 пациентов были госпитализации по поводу обострений бронхиальной астмы, из них у 7 — неоднократные госпитализации в течение года. Среднее количество госпитализаций составило  $1,0 \pm 1,27$  на пациента в год. За 12 месяцев терапии дупилумабом зарегистрированы 3 госпитализации за первые 4 месяца наблюдения и 3 госпитализации в период наблюдения Месяц 4–Месяц 12 (среднее количество госпитализаций  $0,11 \pm 0,47$  и  $0,17 \pm 0,51$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Тенденция к снижению вызовов бригад скорой медицинской помощи из-за обострений ТБА наблюдалась, но оказалась статистически незначимой ( $p = 0,205$ ).

Динамика баллов в опроснике AQLQ свидетельствовала о повышении качества жизни ( $p < 0,001$ ): исходно средний балл составил 2,91 (Q1–Q3: 2,43–3,86), через 4 месяца терапии — 5,39 (Q1–Q3: 4,14–5,91), через 12 месяцев — 5,89 (Q1–Q3: 4,70–6,59).

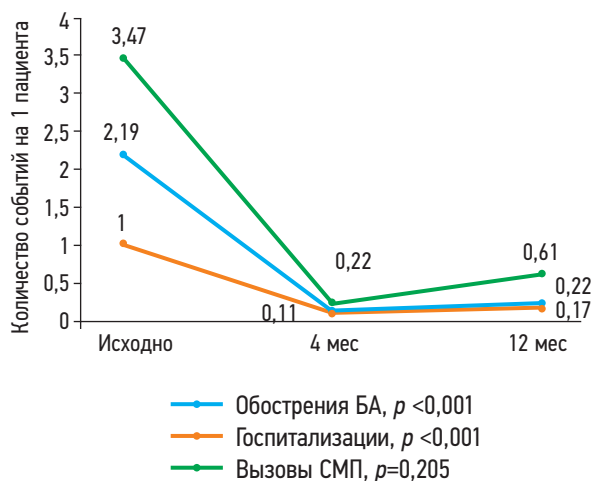
Для оценки динамики функции внешнего дыхания использовали ОФВ<sub>1</sub>. Исходно показатель составил  $55,4\% \pm 16,7$  (95% ДИ 47,1–63,7), через 12 месяцев терапии выявлено его значимое увеличение до  $81,5\% \pm 19,1$  (95% ДИ 72,0–91,0) ( $p < 0,001$ ); рис. 4.

Во время терапии дупилумабом наблюдалось увеличение концентрации эозинофилов в периферической крови с 460 кл/мкл (Q1–Q3: 306–706) исходно до 522 кл/мкл (Q1–Q3: 257–880) на 12-м месяце терапии ( $p = 0,504$ ); рис. 5.

На фоне биологической терапии отмечено уменьшение назальной симптоматики, что подтверждалось значимым снижением баллов в опросниках SNOT-22 и ВАШ в сроки с 4-го месяца терапии и до 12-го месяца ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно); рис. 6.

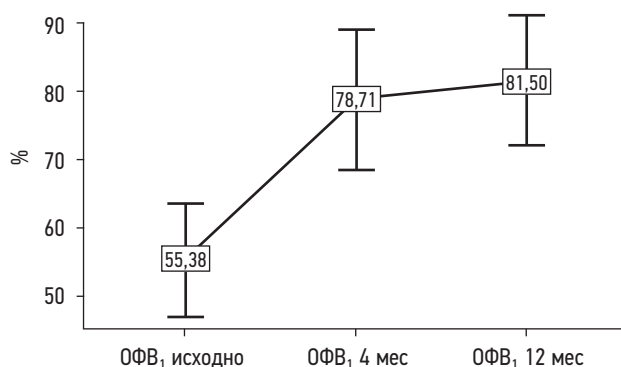
## Анализ в подгруппах

При сравнении среднего количества баллов в АСТ-тесте в подгруппах, сформированных по фенотипам ХВЗН, до начала биологической терапии статистически значимых различий не зарегистрировано ( $p = 0,521$ ). К 4-му месяцу терапии дупилумабом появляется статистическая значимая разница ( $p = 0,003$ ): подгруппы пациентов с ХПРС и комбинацией АР+ХПРС значимо лучше контролируют бронхиальную астму по сравнению с пациентами с сопутствующим ХРС без полипов ( $p = 0,002$  и  $p = 0,010$  соответственно); рис. 7. К 12-му месяцу лечения тенденция сохранялась, но из-за малого количества пациентов в подгруппах оценить статистическую значимость невозможно.



**Рис. 3.** Вызовы бригад скорой медицинской помощи из-за обострений бронхиальной астмы, госпитализации и обострения бронхиальной астмы у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом. БА — бронхиальная астма; СМП — скорая медицинская помощь.

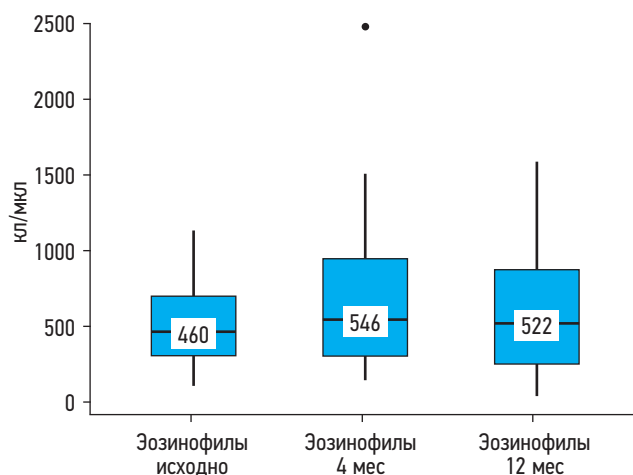
**Fig. 3.** Emergency calls, hospitalizations and asthma exacerbations in patients on 12-month dupilumab therapy. БА — bronchial asthma; СМП — emergency medical care.



**Рис. 4.** Динамика уровня объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, %) у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом ( $p < 0,001$ ).

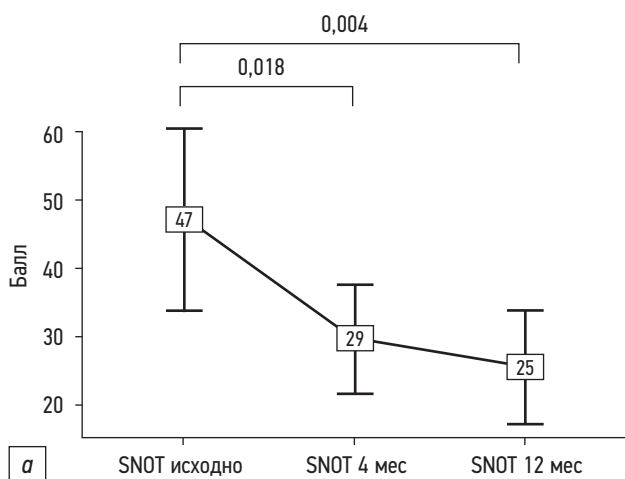
**Fig. 4.** The volume of forced exhalation in the first second (FEV<sub>1</sub> level, %) dynamics in patients on 12-month dupilumab therapy ( $p < 0,001$ ).

При анализе эффективности терапии дупилумабом в зависимости от исходного уровня эозинофилов периферической крови выявлено, что подгруппы 1 и 2 до терапии не отличались по количеству баллов в АСТ-тесте — 10 (Q1–Q3: 6–13) и 11 (Q1–Q3: 7–12) соответственно ( $p = 0,667$ ) и ОФВ<sub>1</sub> — 53,00 (Q1–Q3: 50,75–63,75) и 57,00 (41,50–66,50) соответственно ( $p = 0,832$ ). Через 12 месяцев терапии в подгруппе 1 (<300 кл/мкл) наблюдалось увеличение АСТ до 18 (Q1–Q3: 16–19) и ОФВ<sub>1</sub> до 64,50 (Q1–Q3: 51,50–81,75). Изменения не имели статистической значимости ( $p = 0,125$  и  $p = 1,000$  соответственно). В подгруппе 2 ( $\geq 300$  кл/мкл) были статистически значимые

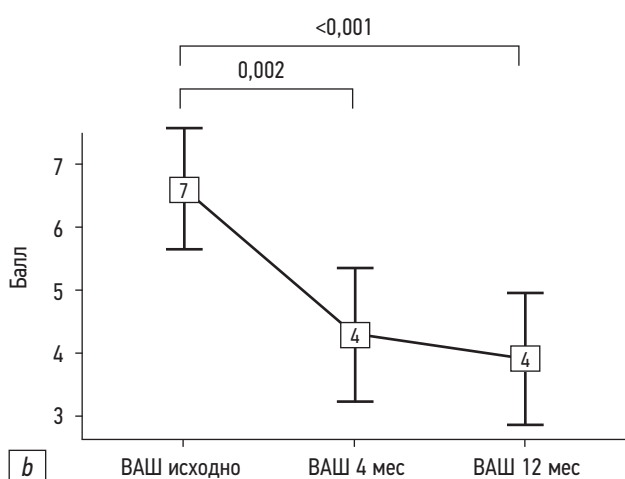


**Рис. 5.** Эозинофилы крови у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом ( $p=0,504$ ).

**Fig. 5.** Dynamics of blood eosinophils level in patients on 12-month dupilumab therapy ( $p=0.504$ ).



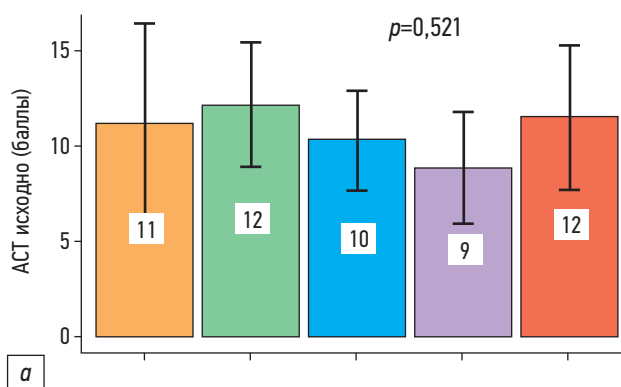
**a**



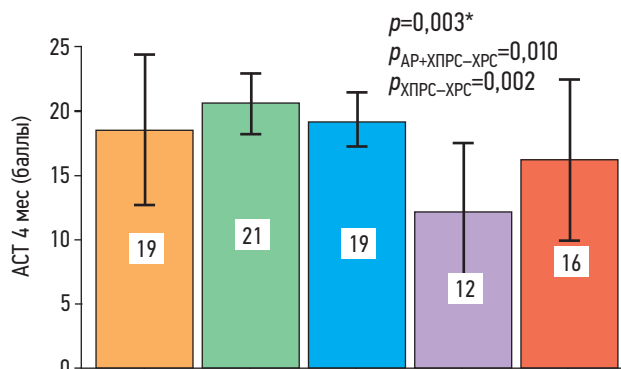
**b**

**Рис. 6.** Динамика синоназальных симптомов у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом: *a* — по опроснику SNOT-22 ( $p_{total} < 0,001$ ); *b* — по ВАШ ( $p_{total} < 0,001$ ).

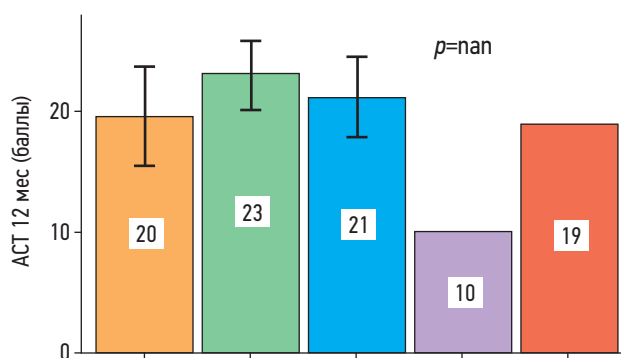
**Fig. 6.** Dynamics of sinonasal symptoms in patients on 12-month dupilumab therapy: *a* — according to SNOT-22 questionnaire ( $p_{total} < 0.001$ ); *b* — of VAS scores ( $p_{total} < 0.001$ ).



**a**



**b**



**c**

Фенотип ХВЗН

- АР
- ХПРС
- АР+ХПРС
- ХРС
- Отсутствие ХВ

**Рис. 7.** Динамика количества баллов по опроснику АСТ до начала биологической терапии (*a*), через 4 месяца (*b*; \* статистически значимая разница) и через 12 месяцев (*c*) лечения дупилумабом. ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХРС — хронический риносинусит; АР — аллергический ринит; ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа.

**Fig. 7.** Dynamics of ACT questionnaire scores before the start of biological therapy (*a*), after 4 months (*b*; \* statistically significant difference) and after 12 months (*c*) of dupilumab therapy. ХПРС — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРС — chronic rhinosinusitis; АР — allergic rhinitis; ХВЗН — chronic inflammatory nasal diseases.



увеличения АСТ до 22 (Q1–Q3: 19–25) и ОФВ<sub>1</sub> до 86,00 (Q1–Q3: 69,25–98,00) ( $p < 0,001$ ); рис. 8.

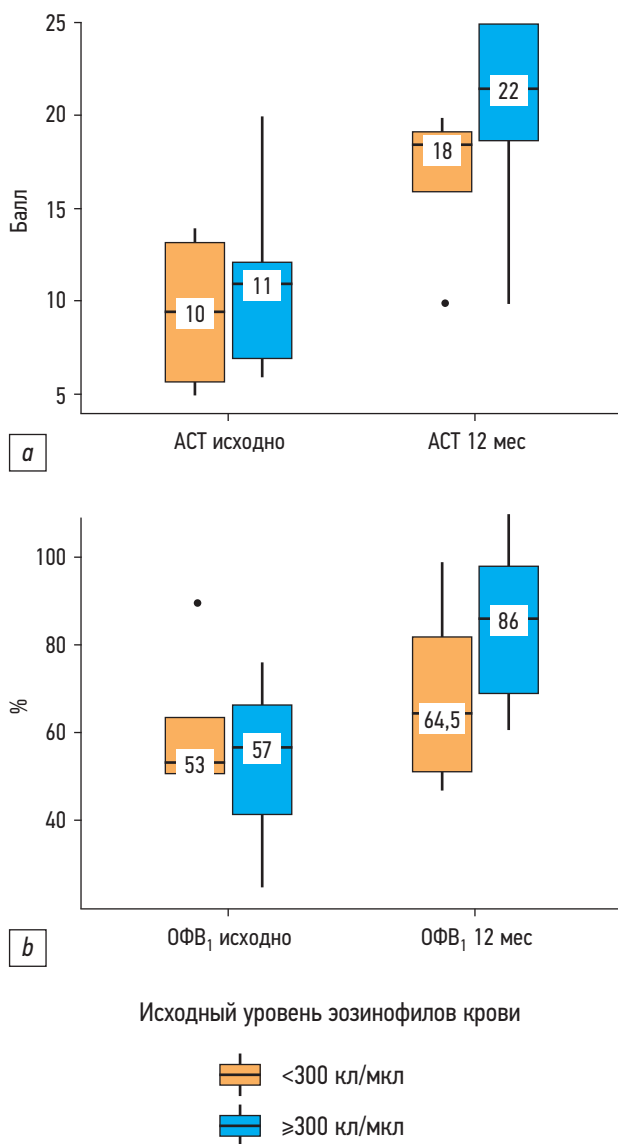
### Нежелательные явления

В ходе исследования зафиксированы следующие нежелательные явления при введении дупилумаба: боль в месте инъекции ( $n=5$ ), повышение артериального давления ( $n=1$ ), головная боль ( $n=2$ ), слабость ( $n=1$ ), слезотечение ( $n=1$ ). Все нежелательные явления были лёгкой степени тяжести, не требовали отмены препарата, разрешались самостоятельно или с помощью медикаментозной терапии (гипотензивные препараты, препараты кромоглициевой кислоты в глазных каплях).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия дупилумабом у пациентов с ТБА и сопутствующими ХВЗН в течение 12 месяцев позволила увеличить долю пациентов с частично и полностью контролируемой бронхиальной астмой с 0% исходно до 57,9% ( $p < 0,001$ ). Улучшение клинико-функциональных показателей сопровождалось снижением частоты обострений бронхиальной астмы и уменьшением использования ресурсов здравоохранения, улучшением качества жизни, а также улучшением носового дыхания. Полученные результаты добавляют данных из реальной клинической практики к исследованиям эффективности препарата дупилумаб у больных ТБА о влиянии препарата на течение сопутствующей патологии носа и околоносовых пазух.

Доказательства эффективности и безопасности применения дупилумаба получены в рандомизированных исследованиях II и III фаз [9–14]. В этих исследованиях также преобладали женщины (51–62,9%), но участвовали пациенты с 12 лет, средний возраст пациентов был ниже (47,9–52 года). По первичным конечным точкам в исследовании QUEST снижение частоты тяжелых обострений бронхиальной астмы, увеличение ОФВ<sub>1</sub> было статистически значимо выше в группах активной терапии (200 или 300 мг дупилумаба подкожно каждые 2 недели) независимо от исходного уровня биомаркеров [11]. В последующем исследовании VENTURE дупилумаб в целом уменьшал количество обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо на 59% при снижении дозы оральных сГКС, но преобладание эффекта в подгруппе с исходным уровнем эозинофилов  $\geq 300$  кл/мкл над эффектом в подгруппе с уровнем эозинофилов  $< 300$  кл/мкл было статистически незначимым (71 и 60% соответственно) [13]. J. Corren и соавт. [12] также показали отсутствие зависимости эффекта терапии дупилумаба (частота обострений, повышение ОФВ<sub>1</sub> и улучшение контроля по ACQ) от наличия признаков аллергической астмы. В VENTURE в исследуемой группе к 24-й неделе терапии дупилумабом 52% пациентов смогли отменить сГКС, однако и в группе плацебо зарегистрирована отмена сГКС у 29% пациентов, что могло быть связано с повышением приверженности к лечению. Следовательно,



**Рис. 8.** Динамика количества баллов по опроснику АСТ (а) и ОФВ<sub>1</sub> (б) через 12 месяцев терапии дупилумабом. ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду.

**Fig. 8.** Dynamics of ACT questionnaire scores (a) and FEV<sub>1</sub> (b) in 12 months of dupilumab therapy. FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in the 1st sec.

изучение работы препаратов в реальной практике с исключением «идеальных» условий крупных рандомизированных исследований может привести к другим результатам.

В отличие от исследования VENTURE, мы получили более значимый ответ на дупилумаб у пациентов с исходной эозинофилией  $\geq 300$  кл/мкл в сравнении с пациентами с исходным числом эозинофилов  $< 300$  кл/мкл по функции внешнего дыхания и количеству баллов в АСТ-тесте. Мы нашли три исследования эффективности дупилумаба в реальной клинической практике. Так, G.E. Caragnano и соавт. [15], отбирая в исследование пациентов ( $n=12$ ), использовали критерии концентрации эозинофилов периферической крови  $> 300$  кл/мкл и/или FeNO  $> 25$  ppb

и получили через 3 месяца терапии статистически значимое повышение баллов в АСТ-тесте (исходно  $13,25 \pm 4,65$ , через 3 месяца —  $19,17 \pm 4,45$ ;  $p < 0,01$ ), увеличение ОФВ<sub>1</sub> (исходно  $62,58\% \pm 15,73$ , через 3 месяца —  $71,00\% \pm 13,11$ ;  $p < 0,01$ ). В работе С. Durin и соавт. [16] участвовали 64 пациента, 53,1% составили женщины, у 30% был ХПРС. Уровень эозинофилов в периферической крови и общий IgE не повлияли на эффективность дупилумаба (динамика АСТ, частота обострений и госпитализаций, приём сГКС, ОФВ<sub>1</sub>). Пациенты с ХПРС имели более высокие значения ОФВ<sub>1</sub> через 12 месяцев терапии дупилумабом по сравнению с пациентами с ХРС без полипов: 2,4 [Q1–Q3: 1,75–3,09] и 1,81 [Q1–Q3: 1,13–2,50] соответственно ( $p=0,0321$ ). Как и в нашем исследовании, у пациентов отмечались быстрый рост ОФВ<sub>1</sub> к 3-му месяцу терапии и затем стабилизация показателя до 12-го месяца [16]. С. Mümmeler и соавт. [17] проанализировали результаты лечения дупилумабом 38 пациентов и показали улучшение по АСТ, ОФВ<sub>1</sub>, а также уменьшение FeNO, снижение частоты обострений и потребности в сГКС. Более высокая частота ответов была зарегистрирована у пациентов с исходным уровнем FeNO  $>25$  ppb.

### Ограничения исследования

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Малый размер выборки ( $n=37$ ) связан с проведением исследования в рутинной клинической практике. Это не позволяет перенести полученные данные на общую популяцию. Ограничением исследования является также отсутствие группы сравнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях реальной клинической практики за один год анти-IL-4,13-терапии дупилумабом по поводу ТБА у больных с сопутствующими ХВЗН отмечалось улучшение контроля астмы. Улучшение клинико-функциональных показателей сопровождалось снижением частоты обострений бронхиальной астмы и уменьшением использования ресурсов здравоохранения, а также улучшением носового дыхания и, соответственно, качества жизни. Получен более значимый ответ на дупилумаб у пациентов с исходной эозинофилией  $\geq 300$  кл/мкл по сравнению с пациентами с исходным уровнем эозинофилов  $< 300$  кл/мкл

по функции внешнего дыхания и количеству баллов в АСТ-тесте. У пациентов с сопутствующими ХВЗН наблюдалось уменьшение назальных симптомов. Пациенты с ТБА и сопутствующими АР+ХПРС или ХПРС лучше отвечают на терапию дупилумабом, чем пациенты с сопутствующим ХРС без полипов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**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: В.В. Наумова — дизайн исследования, сбор, обработка и анализ полученных данных и литературных источников, написание текста статьи; Д.В. Киселева — сбор, обработка и анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция, организация и дизайн исследования, редактирование текста статьи; Я.Р. Старикова — анализ литературных источников, работа с графическим материалом.

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Authors' contribution.** 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. V.V. Naumova — design of the study, collection, processing and analysis of the obtained data and literary sources, writing the text of the article; D.V. Kiseleva — collection, processing and analysis of the obtained data, writing and editing the text of the article; E.K. Beltyukov — concept, organization and design of the study, editing the text of the article; Ya.R. Starikova — analysis of literary sources, work with graphic material.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agache I., Akdis CA., Akdis M., et al. EAAI Biologicals Guidelines--Recommendations for severe asthma // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 1. P. 14–44. doi: 10.1111/all.14425
2. Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management // *Respirology*. 2017. Vol. 22, N 4. P. 651–661. doi: 10.1111/resp.13026
3. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P., et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with

nasal polyps: A systematic review for the EAAI guidelines // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 8. P. 2337–2353. doi: 10.1111/all.14809

4. Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.m., et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 9, N 3. P. 1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063

5. Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В., и др. Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области // *Российский ал-*

лергологический журнал. 2021. Т. 18, № 1. С. 6–17. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>

6. 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. Т. 19, № 1. С. 67–79. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

7. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. Режим доступа: [https://nrcl.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](https://nrcl.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf). Дата обращения: 28.10.2022.

8. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1). Дата обращения: 28.10.2022.

9. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels // *N Engl J. Med.* 2013. Vol. 368, N 26. P. 2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048

10. Wenzel S., Castro M., Corren J., et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial // *Lancet.* 2016. Vol. 388, N 10039. P. 31–44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5

11. Castro M., Corren J., Pavord I.D., et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma //

*N Engl J. Med.* 2018. Vol. 378, N 26. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092

12. Corren J., Castro M., O’Riordan T., et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 2. P. 516–526. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.050

13. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378, N 26. P. 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093

14. Wechsler M.E., Ford L.B., Maspero J.F., et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): An open-label extension study // *Lancet Respir Med.* 2022. Vol. 10, N 1. P. 11–25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2

15. Carpagnano G.E., Scioscia G., Buonamico E., et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management // *Multidiscip Respir Med.* 2022. Vol. 17, N 1. P. 797. doi: 10.4081/mrm.2022.797

16. Dupin C., Belhadi D., Guillemainault L., et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort // *Clin Exp Allergy.* 2020. Vol. 50, N 7. P. 789–798. doi: 10.1111/cea.13614

17. Mümmler C., Munker D., Barnikel M., et al. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 3. P. 1177–1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014

## REFERENCES

- Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines--Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76(1):14–44. doi: 10.1111/all.14425
- Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respiology.* 2017;22(4):651–661. doi: 10.1111/resp.13026
- Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy.* 2021;76(8):2337–2353. doi: 10.1111/all.14809
- Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;9(3): 1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
- Belyukov EK, Shelyakin VA, Naumova VV, et al. 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>
- Naumova VV, Belyukov EK, Kiseleva DV. Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy.* 2022;19(1):67–79. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>
- Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology; 2018. (In Russ). Available from: [https://nrcl.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](https://nrcl.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf). Accessed: 28.10.2022.
- Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, The Union of Pediatricians of Russia; 2020. (In Russ). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1). Accessed: 28.10.2022.
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013; 368(26):2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048
- Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31–44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
- Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
- Corren J, Castro M, O’Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):516–526. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.050
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093

14. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRaverse): An open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11–25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2

15. Carignano GE, Scioscia G, Buonamico E, et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip Respir Med*. 2022;17(1):797 doi: 10.4081/mrm.2022.797

16. Dupin C, Belhadi D, Guillemainault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):789–798. doi: 10.1111/cea.13614

17. Mümmeler C, Munker D, Barnikel M, et al. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1177–1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014

## ОБ АВТОРАХ

\* **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

**Киселева Дарина Викторовна**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;  
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru

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

**Старикова Яна Романовна**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-7576>;  
e-mail: yana.shakirova.1997@bk.ru

## AUTHORS' INFO

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

**Darina V. Kiseleva**, MD;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;  
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru

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

**Yana R. Starikova**, MD;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-7576>;  
e-mail: yana.shakirova.1997@bk.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author