

Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: фенотипирование пациентов и алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата

В.В. Наумова^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, К.А. Зыков^{2,3}, Р. Валента⁴, О.П. Ковтун¹, Е.К. Бельтюков¹, О.Г. Смоленская¹, Г.А. Быкова¹, А.А. Штанова⁵

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23

⁵ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

Резюме

Введение. Точечное воздействие генно-инженерных биологических препаратов обуславливает необходимость отбора пациентов, основанного на патогенетических механизмах заболевания, для обеспечения эффективности терапии.

Цель. Определить признаки основных фенотипов Т2-астмы и разработать алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата первой и второй линии.

Материалы и методы. Исследование носило наблюдательный ретроспективно-проспективный характер. Участниками были взрослые пациенты регистра Свердловской области, получавшие таргетную терапию тяжелой бронхиальной астмы (ТБА). При кластерном анализе определены признаки, характерные для аллергической, неаллергической эозинофильной и смешанной ТБА. Выбор таргетных препаратов первой и второй линии основан на патогенетических механизмах Т2-воспаления.

Результаты. Аллергический фенотип характеризуется наличием аллергии и дебюта астмы до 18 лет, сопутствующим аллергическим ринитом (АР) и результатом Фадиатоп теста $\geq 1,53$ PAU/L. Для неаллергической эозинофильной астмы характерны признаки: начало астмы в возрасте от 32 лет и старше, эозинофилия ≥ 150 кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие хронический полипозный риносинусит (ХПРС) и непереносимость НПВП. Для смешанной астмы определена комбинация признаков: дебют в возрасте ≥ 18 и < 32 лет, наличие аллергии в сочетании с эозинофилией ≥ 300 кл/мкл, наличие АР и положительный результат аллерготеста Фадиатоп, наличие ХПРС и непереносимости НПВП. При аллергическом фенотипе ТБА предпочтение должно отдаваться анти-IgE-терапии. При неаллергической эозинофильной ТБА стратегией выбора являются анти-IL5- препараты. Анти-IL4R-терапия, с учетом участия в патогенезе Th2 и ILC2, эффективна при смешанной астме.

Выводы. В реальной клинической практике исходное фенотипирование ТБА облегчает правильный выбор таргетного препарата первой и второй линии.

Ключевые слова: кластерный анализ, фенотипы тяжелой бронхиальной астмы, неаллергическая эозинофилия, аллергический фенотип астмы, смешанный фенотип Т2-астмы, выбор таргетного препарата

Для цитирования: Наумова ВВ, Зыков КА, Валента Р, Ковтун ОП, Бельтюков ЕК, Смоленская ОГ, Быкова ГА, Штанова АА. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: фенотипирование пациентов и алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата. *Медицинский совет*. 2024;18(20):82–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-518>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy for severe bronchial asthma: Phenotyping of patients and algorithm for selecting a genetically engineered biological drug

Veronika V. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Kirill A. Zykov^{2,3}, Rudolf Valenta⁴, Olga P. Kovtun¹, Evgeny K. Beltyukov¹, Olga G. Smolenskaya¹, Galina A. Bykova¹, Aleksandra A. Shtanova⁵

¹ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

⁴ Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria

⁵ Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

Abstract

Introduction. The “spot” effect of immunobiological drugs necessitates patients’ selection based on pathogenetic mechanisms of the disease to ensure therapy effectiveness.

Aim. To determine characteristics of T2-asthma main phenotypes and develop an algorithm for selecting a first- and second-line biologics.

Materials and methods. Being retrospective and prospective in nature the research was directed at adult patients with severe asthma who received target therapy and were included in the registry of Sverdlovsk region. Cluster analysis made it possible to identify the most distinctive features of allergic, nonallergic eosinophilic and mixed SA. Pathogenetic mechanisms of T2 inflammation determined the choice of first-and-second-line biologics.

Results. Allergic phenotype is characterized by existence of allergy and first appearance of asthma before the age of 18, satellite allergic rhinitis and the Phadiatop test result $\geq 1,53$ PAU/L. The features of non-allergic eosinophilic asthma are as follows: asthma first appearance at the age of 32 and older, eosinophilia ≥ 150 cells/ μ L, absence of allergy, satellite chronic rhinosinusitis polyposa (CRSP) and NSAIDs intolerance. The features of the mixed asthma are as follows: first appearance at the age of ≥ 18 and < 32 years old, allergy in combination with eosinophilia ≥ 300 cells/ μ L, AR and a positive Phadiatop allergy test result, CRSP and NSAIDs intolerance. It is the allergic phenotype of SA when preference should be given to anti-IgE drug. Dealing with non-allergic phenotype of SA one should consider anti-IL5 biologics more preferable. Taking into consideration Th2 and ILC2 ways in action mechanism it is possible to affirm that anti-IL4R therapy is effective in mixed asthma.

Conclusions. In real clinical practice the initial phenotyping of SA facilitates the correct choice of a first- and second-line targeted drug.

Keywords: cluster analysis, severe asthma phenotypes, nonallergic eosinophilia, allergic asthma phenotype, mixed T2 asthma phenotype, choice of targeted drug

For citation: Naumova VV, Zykov KA, Valenta R, Kovtun OP, Beltyukov EK, Smolenskaya OG, Bykova GA, Shtanova AA. Targeted therapy for severe bronchial asthma: Phenotyping of patients and algorithm for selecting a genetically engineered biological drug. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-518>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия является важным этапом в достижении контроля над тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). Точечное воздействие иммунобиологических препаратов обуславливает необходимость отбора пациентов, основанного на патогенетических механизмах заболевания, для обеспечения эффективности терапии. Поэтому в клинической практике вопрос фенотипирования ТБА особенно востребован.

В литературе нет общепризнанных критериев фенотипов ТБА. Проведенные в прошлом кластерные анализы выделили от 3 до 5 кластеров пациентов в зависимости от клинических и лабораторных данных [1–6]. Выбор таргетного препарата первой линии также не регламентирован и остается на усмотрение специалиста [7]. Примечательно, что авторы предыдущих исследований считают, что первым препаратом может быть моноклональное антитело с любым механизмом действия на T2-воспаление [8–10].

Цель – определить признаки основных фенотипов T2-астмы и разработать алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата первой и второй линии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективно-проспективном наблюдательном исследовании принимали участие больные ТБА из территориального регистра Свердловской области, получавшие таргетную терапию по поводу ТБА. В регистре находятся только взрослые пациенты (18 лет и старше) с ТБА.

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России одобрил проведение исследования

(протокол №8 от 20.11.2020). Подписание информированного добровольного согласия пациентом являлось критерием включения больного в исследование.

При включении в регистр проводилось фенотипирование ТБА у пациентов на основании литературных данных и собственного клинического опыта. Аллергический фенотип определялся при раннем дебюте астмы, наличии клинически значимых реакций на аллергены и положительных результатах аллергологического обследования. При позднем дебюте ТБА, эозинофилии крови, отсутствии реакций при контакте с аллергенами и отрицательных результатах аллергообследования у пациента регистрировался неаллергический эозинофильный фенотип. Комбинация признаков аллергического и неаллергического эозинофильного фенотипов давали основание для определения смешанного фенотипа ТБА. Наличие хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рассматривались в пользу неаллергического компонента смешанной астмы или неаллергической эозинофильной ТБА.

В рамках фенотипирования проводились диагностические исследования: сбор аллергологического анамнеза, проведение кожных аллергопроб, определение аллерген-специфических IgE (sIgE), общего IgE, количества эозинофилов крови, дополнительно проводился тест Phadiatop ImmunoCAP (далее Фадиатоп). При наличии сопутствующих T2-заболеваний (аллергический ринит (АР), ХПРС, atopический дерматит (АтД)) диагноз верифицировался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по нозологическим формам.

В кластерный анализ были включены следующие признаки: возраст пациентов, возраст дебюта бронхиальной

астмы (БА), индекс массы тела (ИМТ), наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям, наличие аллергии (сочетание наличия клинически значимых реакций при контакте с аллергеном(ами) и выявления специфических IgE на этот аллерген(ы)), наличие сопутствующих Т2-заболеваний (ХПРС, АР, АтД), наличие непереносимости НПВП, результаты лабораторных методов (Фадиатоп, эозинофилы крови, общий IgE).

Для выделенных в кластерном анализе значимых количественных признаков был проведен ROC-анализ для определения точки cut-off.

Статистический анализ

При помощи программы StatTech v. 4.6.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия) и SPSS v. 26 (разработчик IBM Company, США) был проведен статистический анализ.

Для оценки количественных показателей на соответствие нормального распределения при числе исследуемых менее 50 был использован критерий Шапиро – Уилка, при числе исследуемых более 50 – критерий Колмогорова-Смирнова.

Оценка количественных показателей при нормальном распределении производилась при помощи средней арифметической величины (М) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

При отсутствии нормального распределения количественные данные были описаны при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении 2 групп по количественному показателю, распределение которых отличалось от нормального, расчет проводился при помощи U-критерия Манна – Уитни, при сравнении 3 групп и более – критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – при помощи критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей было выполнено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона при проведении анализа многопольных таблиц сопряженности. При помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма были проведены апостериорные сравнения.

Для проведения кластерного анализа было выполнено автоматическое определение числа кластеров.

При помощи метода анализа ROC-кривых оценивалась диагностическая значимость количественных признаков для оценки прогноза определенного исхода. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. При значениях $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ вошли данные 198 пациентов с Т2-астмой, среди которых преобладали женщины (79,3%). Структура фенотипов астмы, определенных исходно при включении пациентов в регистр, была представлена следующим образом: доля неаллергической эозинофильной астмы

составила 46,5% (92/198), аллергической ТБА – 34,8% (69/198), смешанной – 18,7% (37/198). Более подробно характеристика пациентов регистра представлена в ранее опубликованной статье [11].

Проведен кластерный анализ с участием пациентов регистра ($n = 101$), у которых были в наличии все 13 признаков, выбранных для фенотипирования астмы. По итогам кластерного анализа пациенты были разделены на 2 кластера. В 1-й кластер вошли 43/101 (42,6%) пациента, во 2-й – 58/198 (57,4%). Силуэтная мера связности и разделения составила 0,3, что соответствует среднему качеству кластеров. Характеристика кластеров приведена в *табл. 1*.

Кластеры статистически значимо различались по следующим признакам: наличие АР, возраст дебюта БА, наличие ХПРС, наличие аллергии, наличие непереносимости НПВП, значение Фадиатоп теста, количество эозинофилов в крови, наличие АтД, возраст пациентов, уровень общего Ig E. Также выявлены наиболее весомые признаки (важность признака $\geq 0,30$): наличие АР, возраст дебюта БА, наличие ХПРС, наличие аллергии, наличие непереносимости НПВП, значение Фадиатоп теста и количество эозинофилов в крови (*табл. 1*).

Первый кластер характеризовался ранним дебютом, наличием аллергии, АР, положительным результатом Фадиатоп теста, отсутствием непереносимости НПВП и ХПРС, более низким значением эозинофилов крови. В 1-й кластер распределились пациенты с определенными при включении в регистр аллергическим 36 (83,7%) и смешанным 7 (16,3%) фенотипами. Во 2-м кластере пациенты имели поздний дебют, ХПРС и непереносимость НПВП, отрицательный результат Фадиатоп теста, высокую эозинофилию крови. Во 2-м кластере оказались 43 (74,1%) пациента с неаллергической эозинофильной и 15 (26,9%) пациентов со смешанной ТБА. Таким образом, фенотип смешанной астмы, имея признаки как аллергического, так и неаллергического (эозинофильного) фенотипов, не позволил четко выделить характеристики фенотипов.

Пациенты из 1-го кластера с аллергическим фенотипом ($n = 36$, 83,7%) и из 2-го кластера с неаллергическим эозинофильным фенотипом ($n = 43$, 74,1%) на 100% совпали по фенотипам, определенным нами при включении в регистр. Далее при анализе пациентов со смешанным фенотипом оказалось, что у всех больных выявлялась аллергия и исходная эозинофилия была более 300 кл/мкл (*табл. 2*). Это сочетание может быть принято за обязательные признаки смешанного фенотипа. Также возможно наличие дополнительных признаков аллергического (АР и положительный результат Фадиатоп теста) и неаллергического эозинофильного (ХПРС и непереносимость НПВП) компонентов.

В проведенном ранее исследовании по возможности использования теста Фадиатоп для диагностики тяжелой аллергической астмы мы показали, что при результате Фадиатоп теста $\geq 1,53$ PAU/L повышается вероятность аллергического фенотипа. К тому же у пациентов с исходным результатом Фадиатоп теста $\geq 1,53$ PAU/L эффективность омализумаба была выше, чем у пациентов с исходным

● **Таблица 1.** Характеристика кластеров пациентов регистра (n = 101)

● **Table 1.** Characteristics of registry patient clusters (n = 101)

Признак	Важность признака	1-й кластер, n = 43 (42,6%)	2-й кластер, n = 58 (57,4%)	p, хи-квадрат Пирсона
Наличие АР, n (%)	1,00	43 (100,0)	14 (24,1)	<0,001*
Возраст дебюта, лет, Ме [Q1–Q3]	0,76	11,00 [3,00–20,00]	34,50 [28,00–48,00]	<0,001*
Наличие ХПРС, n (%)	0,76	5 (11,6)	45 (77,6)	<0,001*
Наличие аллергии, n (%)	0,70	42 (97,7)	21 (36,2)	<0,001*
Наличие непереносимости НПВП, n (%)	0,55	0 (0,0)	29 (50,0)	<0,001*
Фадиа топ, РАУ/Л, Ме [Q1–Q3]	0,37	5,86 [2,15–25,45]	0,32 [0,05–1,64]	<0,001*
Эозинофилы, кл/мкл, Ме [Q1–Q3]	0,32	310,00 [200,00–387,00]	712,90 [335,00–1003,00]	<0,001*
Наличие АТД, n (%)	0,24	13 (30,2)	3 (5,2)	0,001*
Возраст, годы, Ме [Q1–Q3]	0,22	46,00 [38,00–55,00]	54,50 [44,00–62,00]	0,004*
Общий IgE, МЕ/мл, Ме [Q1–Q3]	0,13	339,00 [135,50–853,50]	123,00 [42,10–343,00]	<0,001*
Наследственность по АЗ, n (%)	0,10	37 (86,0)	40 (69,0)	0,059
Наличие ХРСБПН, n (%)	0,01	4 (9,3)	7 (12,1)	0,659
ИМТ, кг/м², Ме [Q1–Q3]	0,01	26,22 [22,17–31,08]	26,72 [23,05–31,62]	0,638

Примечание. АР – аллергический ринит, ХПРС – хронический полипозный риносинусит, ХРСБПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, БА – бронхиальная астма, IgE – иммуноглобулины класса Е, АТД – atopический дерматит, АЗ – аллергические заболевания, ИМТ – индекс массы тела.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов со смешанным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы

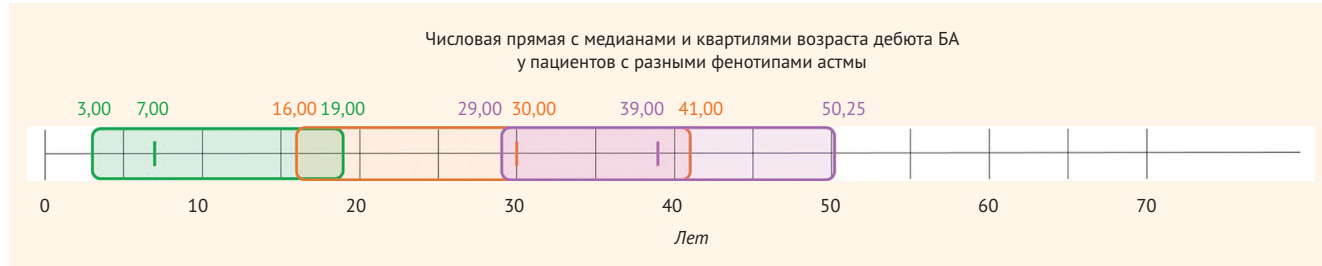
● **Table 2.** Characteristics of patients with mixed phenotype severe asthma

№ пациента	Наличие аллергии	Наличие АР	Фадиа топ, РАУ/Л	Наличие ХПРС	Наличие непереносимости НПВП	Эозинофилы, кл/мкл
1	+	+	7,1	+	+	839
2	+	+	10,3	+	-	1008
3	+	+	57	+	-	302
4	+	+	16,2	-	-	1190
5	+	+	3,45	-	-	384
6	+	+	4,32	+	-	1003
7	+	+	0,69	+	-	840
8	+	+	10,3	+	-	719
9	+	+	7,1	+	+	500
10	+	-	13,3	+	+	262
11	+	+	1,19	+	+	510
12	+	+	0,74	+	-	360
13	+	+	12,3	+	+	970
14	+	+	0,05	-	-	907
15	+	+	21,1	+	+	310
16	+	+	1,69	+	+	1411
17	+	+	0,1	-	+	383
18	+	-	2,12	+	-	304
19	+	+	1,41	+	-	1020
20	+	+	4,15	+	+	707
21	+	+	0,52	-	+	640
22	+	+	9,72	-	-	403

Примечание. АР – аллергический ринит, ХПРС – хронический полипозный риносинусит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

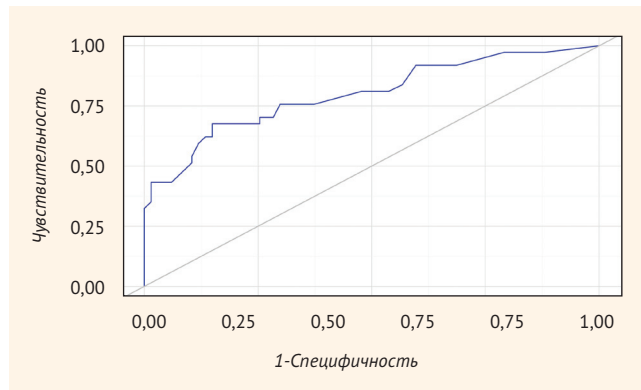
● **Рисунок 1.** Визуализация возраста дебюта бронхиальной астмы у пациентов с разными фенотипами астмы на числовой прямой

● **Figure 1.** Visualization of the onset age of bronchial asthma in patients with different asthma phenotypes on a number line



● **Рисунок 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности аллергического или смешанного фенотипа ТБА от возраста дебюта астмы

● **Figure 2.** ROC curve characterizing the dependence of the probability of an allergic or mixed phenotype of severe asthma on the age of asthma onset



показателем $<1,53$ PAU/L [12]. На основании данного исследования запатентован способ диагностики тяжелой аллергической бронхиальной астмы [13].

Анализ характеристик больных ТБА в регистре Свердловской области позволил нам выявить различия в возрасте дебюта БА у пациентов с разными фенотипами. Медианный возраст дебюта БА составил 7,00 года [3,00–19,00] для аллергической астмы, 30,00 года [16,00–41,00] для смешанной формы и 39,00 года [29,00–50,25] для неаллергической эозинофильной астмы. Анализ возраста начала астмы показал наличие зон пересечения в парах аллергическая – смешанная астма и неаллергическая эозинофильная – смешанная астма (рис. 1).

Для нахождения границы возраста дебюта астмы при разных фенотипах проведен ROC-анализ попарно между аллергической и смешанной ТБА, между неаллергической эозинофильной и смешанной ТБА.

При оценке влияния возраста дебюта астмы на вероятность аллергического или смешанного фенотипов ТБА получены кривая, представленная на рис. 2, и пороговые значения возраста дебюта БА (табл. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,799 \pm 0,049$ (95% ДИ 0,703–0,894). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение возраста дебюта БА в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 18,00 года. Смешанная ТБА прогнозировалась при значении возраста

● **Таблица 3.** Пороговые значения возраста дебюта бронхиальной астмы при оценке вероятности аллергического или смешанного фенотипа тяжелой астмы

● **Table 3.** Threshold values for the age of onset of asthma when assessing the likelihood of an allergic or mixed phenotype of severe asthma

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
30,00	51,4	89,6	73,1	76,9
29,00	54,1	89,6	74,1	77,9
28,00	59,5	88,1	73,3	79,7
26,00	62,2	86,6	71,9	80,6
25,00	62,2	85,1	69,7	80,3
22,00	67,6	85,1	71,4	82,6
20,00	67,6	74,6	59,5	80,6
19,00	70,3	74,6	60,5	82,0
18,00	70,3	71,6	57,8	81,4
16,00	75,7	70,1	58,3	83,9
12,00	75,7	64,2	53,8	82,7
11,00	75,7	62,7	52,8	82,4
10,00	81,1	52,2	48,4	83,3

Примечание. PPV – позитивная предиктивная ценность, NPV – негативная предиктивная ценность.

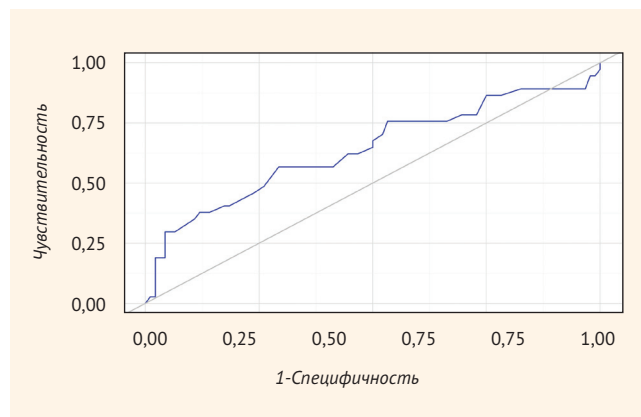
дебюта БА выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,3 и 71,6% соответственно.

При оценке влияния возраста дебюта астмы на вероятность неаллергического эозинофильного или смешанного фенотипов ТБА получены кривая, представленная на рис. 3, и пороговые значения возраста дебюта БА (табл. 4).

Площадь под ROC-кривой составила $0,640 \pm 0,051$ (95% ДИ 0,539–0,741). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,013$). Пороговое значение возраста дебюта БА в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 32,00 года. Смешанная ТБА прогнозировалась при значении возраста дебюта БА ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 56,8 и 70,7% соответственно.

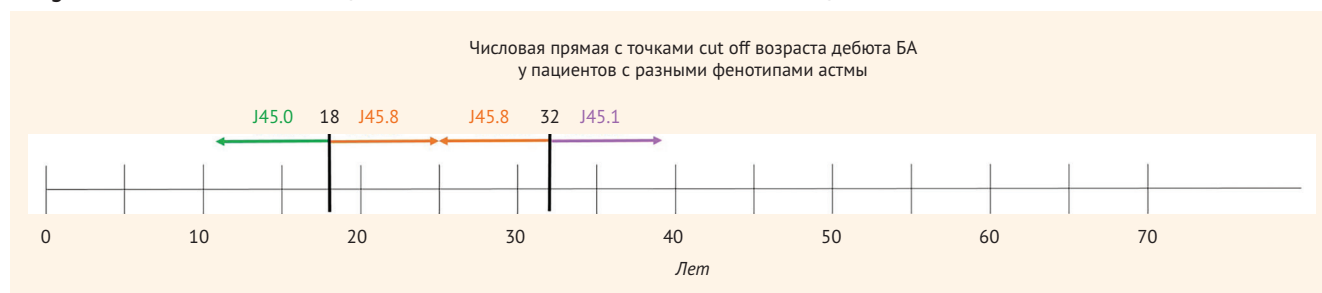
● **Рисунок 3.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неаллергического эозинофильного или смешанного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы от возраста дебюта астмы

● **Figure 3.** ROC curve characterizing the dependence of the probability of non-allergic eosinophilic or mixed phenotype of severe asthma on the age of asthma onset



● **Рисунок 4.** Модель определения фенотипа тяжелой бронхиальной астмы по возрасту дебюта астмы

● **Figure 4.** Model for determining the severe asthma phenotype based on the age of asthma onset



В результате мы получили модель такого значимого признака для фенотипирования ТБА, как возраст дебюта астмы (рис. 4).

Таким образом, по результатам кластерного анализа и метода ROC-кривых при оценке зависимости фенотипов от возраста дебюта астмы и значения исходного Фадиатоп теста можно предположить признаки фенотипов ТБА.

Основными признаками *аллергического фенотипа ТБА (Th2-зависимый патогенез астмы)* являются возраст дебюта астмы <18 лет и наличие аллергии. Дополнительными критериями тяжелой аллергической астмы могут быть наличие аллергического ринита и положительный результат аллерготеста Фадиатоп ($\geq 1,53$ PAU/L) (рис. 5).

Неаллергический эозинофильный фенотип (ILC2-зависимый патогенез астмы) рассматривается при дебюте БА ≥ 32 лет, отсутствии аллергии, количестве эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл (из рекомендаций GINA по определению T2-воспаления). Наличие ХПРС и непереносимости НПВП может дополнительно указывать на неаллергический эозинофильный компонент астмы (рис. 5).

Смешанная ТБА (Th2 и ILC2 пути патогенеза астмы) характеризуется дебютом БА в возрасте ≥ 18 и <32 лет и комбинацией аллергии с эозинофилией ≥ 300 кл/мкл. Дополнительную роль в определении смешанного фенотипа ТБА играют положительный результат аллерготеста Фадиатоп ($\geq 0,35$ PAU/L) и/или наличие АР (как признаки

● **Таблица 4.** Пороговые значения возраста дебюта бронхиальной астмы при оценке вероятности неаллергического эозинофильного или смешанного фенотипа тяжелой астмы

● **Table 4.** Threshold values for the age of onset of asthma when assessing the likelihood of non-allergic eosinophilic or mixed phenotype severe asthma

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
40,00	67,6	50,0	35,2	79,3
39,00	64,9	50,0	34,3	78,0
38,00	62,2	53,3	34,8	77,8
36,00	62,2	55,4	35,9	78,5
35,00	56,8	58,7	35,6	77,1
34,00	56,8	64,1	38,9	78,7
33,00	56,8	68,5	42,0	79,7
32,00	56,8	70,7	43,8	80,2

Примечание. PPV – позитивная предиктивная ценность, NPV – негативная предиктивная ценность.

аллергического компонента), наличие ХПРС и непереносимости НПВП (как признак неаллергического эозинофильного компонента) (рис. 5).

По результатам кластерного анализа фенотипов, с учетом механизма действия генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) и рекомендаций GINA, EAACI, мы рекомендуем следующий подход к выбору таргетного препарата первой линии. Омализумаб является препаратом выбора при аллергическом фенотипе ТБА. В случае невозможности определения дозы омализумаба или наличия атопического дерматита у пациента, предпочтение следует отдать дупилумабу, блокатору IL4R. В ранее опубликованной нами работе было показано прямое сравнение анти-IgE и анти-IL4R-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом, результаты которого говорят о возможной взаимозаменяемости этих двух направлений в таргетной терапии [14]. Для пациентов с неаллергической эозинофильной астмой выбор возможен из антагонистов IL5 или IL4R. Больные неаллергической эозинофильной ТБА из регистра Свердловской области одинаково хорошо отвечали на таргетную терапию меплизумабом и дупилумабом, что было выявлено при проведении прямого сравнительного исследования [15]. При выборе ГИБП для пациентов со смешанной астмой, учитывая Th2 и ILC2 пути патогенеза БА, возможно использование любого из 3 доступных классов моноклональных

антител. Поскольку смешанная астма включает признаки аллергической и неаллергической (эозинофильной) ТБА, то логично применение у пациентов со смешанным фенотипом как анти-IL5 и анти-IL4R, так и омализумаба, эффективность которых у этой категории пациентов подтверждается ранее проведенными нами исследованиями [14, 15]. Выбор ГИБП между анти-IL5 и анти-IL4R препаратами у пациентов с неаллергической эозинофильной и смешанной тяжелой бронхиальной астмой зависит от количества эозинофилов в крови, наличия хронических воспалительных заболеваний носа и ГКС-зависимости. Поскольку действие дупилумаба может привести к временному увеличению количества эозинофилов в крови, мы следуем рекомендациям экспертов GINA и не назначаем данный препарат пациентам с начальным уровнем эозинофилов более 1500 кл/мкл. Эозинофилия 1000 кл/мкл для назначения анти-IL5 препаратов является условным, но предпочтительным признаком. При развитии побочных явлений или неэффективности таргетной терапии возможна смена биологического препарата 1-й линии на ГИБП 2-й линии с учетом патогенетического варианта астмы и механизма действия альтернативного таргетного препарата (рис. 5) [16]. В ранее опубликованном

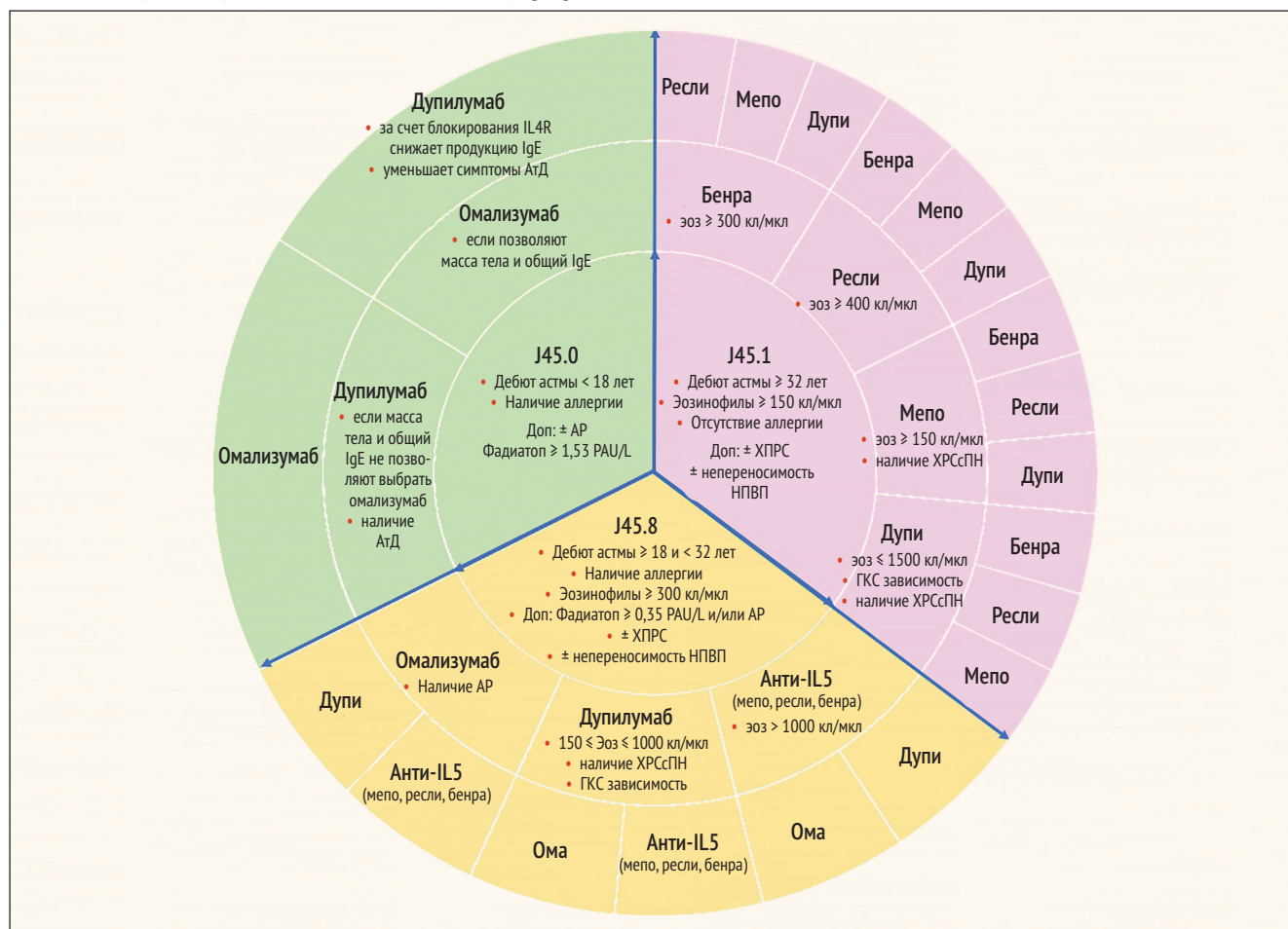
нами исследовании по оценке причин и последствий отмены и смены ГИБП была показана статистически значимая эффективность анти-IL4R-терапии у больных ТБА, у которых после первоначального положительного эффекта стартовой терапии омализумабом и анти-IL5-препаратами с течением времени (через 11 мес. и более) наблюдалось ухудшение основных показателей (АСТ, ОФВ1, AQLQ, SNOT22) [17].

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы постарались уточнить уже известные признаки фенотипов тяжелой Т2 астмы, вывести новые, а также связать выделенные фенотипы с выбором таргетных препаратов. R. Kaur et al. в обзоре наиболее крупных кластерных анализов делают вывод, что ключевыми признаками для выделения кластеров являются наличие атопии, функция внешнего дыхания, количество эозинофилов крови, возраст начала БА [18]. По результатам проведенного нами кластерного анализа наличие / отсутствие аллергии, возраст и количество эозинофилов в крови также оказались наиболее значимыми признаками для фенотипирования ТБА.

● **Рисунок 5.** Схема «Фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии / препарата (анти-IgE или анти-IL4R,13 или анти-IL5)» [16]

● **Figure 5.** Scheme “T2 phenotypes of severe bronchial asthma and personalized choice of genetically engineered biological therapy / drug (anti-IgE or anti-IL4R,13 or anti-IL5)” [16]



Дебют БА может состояться в любом возрасте. На данный момент считают, что для аллергической БА характерен ранний дебют, для неаллергической эозинофильной – поздний [19–21]. Но эксперты не пришли к общему мнению о границе раннего и позднего дебюта, который варьирует от 12 до 65 лет в разных источниках [19–21]. На основании анализа данных регистра Свердловской области мы выделили возрастные периоды дебюта для аллергической (<18 лет), неаллергической эозинофильной (≥ 32 лет) и смешанной (≥ 18 и <32 лет) БА.

Для подтверждения аллергической природы ТБА мы предложили использование Фадиатоп теста. По данным литературы, Фадиатоп доказал свою информативность в выявлении сенсибилизации среди разных популяций пациентов [22–24], но применение метода у такой узкой группы, как больные ТБА, не описано. По данным нашего исследования, при результате Фадиатоп теста $\geq 1,53$ RAU/L повышается вероятность аллергического фенотипа астмы.

Наличие назальной патологии (АР и ХПРС) рассматривалось нами так же как признак фенотипирования. По данным многих исследователей, частота встречаемости сопутствующих заболеваний носа у больных ТБА высока. До 85% пациентов с БА имеют АР [25]. При ТБА 70–90% больных страдают ХПРС [26]. Также отмечается, что АР связан с атопическим фенотипом БА [27, 28], а наличие назальных полипов ассоциировано с эозинофильным фенотипом ТБА [29–31]. По данным некоторых авторов, выбор таргетного препарата первой линии возможен из любого класса моноклональных антител [8–10]. Но такая тактика, без учета особенностей патогенеза астмы у конкретного пациента, может приводить к неэффективности стартовой терапии.

Выделенные нами 3 фенотипа ТБА соответствуют механизмам патогенеза Т2-воспаления: аллергическая астма с Th2 ответом, неаллергическая эозинофильная астма, обусловленная ILC2, и смешанная астма, сочетающая в себе оба пути патогенеза БА. Это не противоречит практическим рекомендациям российских экспертов за исключением некоторых расхождений в терминологии. Н.М. Ненашева и др. определяют смешанную астму как нейтрофильную и эозинофильную астму, а под сочетанной астмой понимается Т2 астма, обусловленная Th2 и ILC2 механизмами [31]. Проведенные нами ранее прямые сравнительные исследования

анти-IgE и анти-IL4R-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом, а также анти-IL5 и анти-IL4R-терапии у больных с неаллергической (эозинофильной) ТБА показали взаимозаменяемость сравниваемых стратегий в рамках данных фенотипов тяжелой астмы [14, 15]. Кроме этого, исследование по оценке причин и последствий смены ГИБП показало универсальность дупилумаба у больных ТБА как препарата таргетной терапии второй линии [17].

Положительным моментом нашей работы мы считаем то, что предлагается выбор таргетного препарата первой линии и при необходимости второй линии по результатам определения фенотипов ТБА, а не на основании уровня того или иного биомаркера Т2-воспаления.

Ограничения исследования связаны с ретроспективной оценкой и небольшой выборкой пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами были определены признаки фенотипов ТБА. Аллергический фенотип характеризуется наличием аллергии и дебюта астмы до 18 лет, сопутствующим аллергическим ринитом и результатом Фадиатоп теста $\geq 1,53$ RAU/L. Для неаллергической эозинофильной астмы характерны признаки: дебют астмы от 32 лет и старше, эозинофилия ≥ 150 кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие ХРСсПН и непереносимость НПВП. Для смешанной астмы определена комбинация признаков: наличие аллергии в сочетании с эозинофилией ≥ 300 кл/мкл, дебют в возрасте ≥ 18 и <32 лет, наличие АР и положительный результат алерготеста Фадиатоп, наличие ХПРС и непереносимости НПВП. Учитывая результаты ранее проведенных нами исследований, при аллергическом фенотипе ТБА предпочтение должно отдаваться анти-Ig-E препарату, альтернативой может быть – анти-IL4R-терапия. При неаллергической эозинофильной ТБА препаратами выбора являются анти-IL5 ГИБП, альтернативным – анти-IL4R препарат. При смешанной ТБА целесообразно назначение анти-IL4R-терапии, учитывая участие в патогенезе Th2 и ILC2 механизмов Т2-воспаления.



Поступила / Received 17.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024

Принята в печать / Accepted 11.11.2024

Список литературы / References

- Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102987>.
- Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2680–2688.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.059>.
- Bourdin A, Molinari N, Vachier I, Varrin M, Marin G, Gamez AS, Paganin F, Chanez P. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1043–1050. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.038>.
- Halder P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218–224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>.
- Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1549–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.006>.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896oc>.
- Rupani H, Murphy A, Bluer K, Renwick C, McQuitty P, Jackson DJ et al. Biologics in severe asthma: Which one, When and Where? *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1225–1228. <https://doi.org/10.1111/cea.13989>.
- Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023;72(1):11–23. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.008>.
- Ito A, Miyoshi S, Toyota H, Suzuki Y, Uehara Y, Hattori S et al. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Arerugi*. 2022;71(3):210–220. <https://doi.org/10.15036/arerugi.71.210>.
- Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma*. 2018;55(2):152–160. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>.
- Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Смоленская ОГ, Быкова ГА, Клячина ЕС. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов

- с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(9):47–61. <https://doi.org/10.21518/ms2024-177>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Smolenskaya OG, Bykova GA, Klyachina ES. Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-177>.
12. Naumova V, Beltyukov E, Niespodziana K, Errhalt P, Valenta R, Karaulov A, Kiseleva D. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front Immunol*. 2022;13:941492. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941492>.
13. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ. *Способ диагностики аллергической тяжелой бронхиальной астмы*. Патент RU 2786010 C1, 15.12.2022. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gvjhyd>.
14. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Трошина ВИ, Минеева АН. Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4Rα-терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024;18(9):74–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Troshina VI, Mineeva AN. Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4Rα therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):74–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.
15. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2023;17(20):16–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Smolenskaya OG, Shtanova AA, Stepina DA. Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):16–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.
16. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ. *Схема «Фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии / препарата (Анти-IgE или анти-IL4R, IL13 или анти-IL5)»*. Патент RU 141001, 14.03.2024. Режим доступа: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUDE&DocNumber=141001&TypeFile=html.
17. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: смена биологического препарата в реальной клинической практике – причины и следствие. *Российский аллергологический журнал*. 2023;20(4):439–454. <https://doi.org/10.36691/RJA15993>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV, Bykova GA, Smolenskaya OG, Shtanova AA, Stepina DA. Targeted therapy for severe asthma: switching biological agents in real clinical practice – causes, and consequences. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):439–454. <https://doi.org/10.36691/RJA15993>.
18. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
19. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021;160(3):814–830. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>.
20. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1825–1834.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019>.
21. Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, Demoly P, Menzies-Gow A, Moreira-Jorge A et al. Revisiting Late-Onset Asthma: Clinical Characteristics and Association with Allergy. *J Asthma Allergy*. 2020;13:743–752. <https://doi.org/10.2147/JAA.S282205>.
22. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger C, Perruchoud P, Wüthrich AP et al. Current allergic asthma and rhinitis : diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA study. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Allergy*. 1998;53(6):608–613. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x>.
23. Wever AM, Wever-Hess J, van Schayck CP, van Weel C. Evaluation of the Phadiatop test in an epidemiological study. *Allergy*. 1990;45(2):92–97. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1990.tb00464.x>.
24. Chang YC, Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Chen YW, Fu CH. The Role of Phadiatop Tests and Total Immunoglobulin E Levels in Screening Aeroallergens: A Hospital-Based Cohort Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:135–140. <https://doi.org/10.2147/JAA.S292710>.
25. Wise SK, Lin SY, Toskala E. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic rhinitis-executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):85–107. <https://doi.org/10.1002/alr.22070>.
26. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
27. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355–360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>.
28. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835–846. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x>.
29. Chen W, Sadatsafavi M, Tran TN, Murray RB, Wong CBN, Ali N et al. Characterization of Patients in the International Severe Asthma Registry with High Steroid Exposure Who Did or Did Not Initiate Biologic Therapy. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1491–1510. <https://doi.org/10.2147/JAA.S377174>.
30. Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, Ou J, Hauben E, Wormald PJ, Vreugde S. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2014;69(9):1154–1161. <https://doi.org/10.1111/all.12440>.
31. Ненасева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН, Федосенко СВ, Емельянов АВ, Белевский АС и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–244. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
- Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, Fedosenko S, Emel'yanov AV, Belevskiy AS et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков, Р. Валента

Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Р. Валента

Написание текста – В.В. Наумова, А.А. Штанова

Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Анализ материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Статистическая обработка – В.В. Наумова, О.Г. Смоленская

Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, К.А. Зыков

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков, О.Г. Смоленская, О.П. Ковтун

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov, Rudolf Valenta

Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Rudolf Valenta

Text development – Veronika V. Naumova, Aleksandra A. Shtanova

Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Material analysis – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Statistical processing – Veronika V. Naumova, Olga G. Smolenskaya

Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Kirill A. Zykov

Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov, Olga G. Smolenskaya, Olga P. Kovtun

Информация об авторах:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Зыков Кирилл Алексеевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Валента Рудольф, иностранный член РАН, д.м.н., профессор аллергологии, заведующий отделением иммунопатологии, отделением патофизиологии и исследований аллергии, Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Быкова Галина Александровна, к.м.н., Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Штанова Александра Александровна, ординатор по специальности медико-социальная экспертиза, Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>; alekshtanova@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Kirill A. Zykov, Corr. Member RAS, Dr. Sc. (Med.), Professor RAS, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Rudolf Valenta, Foreign Member RAS, Professor of Division of Immunopathology, Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Galina A. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Aleksandra A. Shtanova, Resident, Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>; alekshtanova@gmail.com