

РАСШИРЕННАЯ АННОТАЦИЯ

Название работы:

Клинико – патогенетическая характеристика и возможности достижения клинической ремиссии при тяжелой бронхиальной астме

Исполнитель:

Аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Казмерчук Ольга Витальевна

Научный руководитель:

Профессор, д.м.н. Собко Елена Альбертовна

Научный консультант:

Зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, д.м.н., профессор Демко Ирина Владимировна;

Специальность:

14.01.04 Внутренние болезни

Вид биомедицинского исследования:

Клиническое

Актуальность исследования:

Тяжелая бронхиальная астма – это гетерогенное воспалительное заболевание, распространенность которого составляет около 7 % среди лиц, страдающих бронхиальной астмой (БА), что предполагает значительное использование экономических и кадровых ресурсов здравоохранения [Domingo Ribas C, Sogo Sagardia A, Prina E, Sicras Mainar A, Sicras Navarro A, Engroba Teijeiro C. Prevalence, characterization and costs of severe asthma in Spain]. Стоит отметить, что это наиболее распространенное неинфекционное респираторное заболевание - во всем мире им страдают около 339 миллионов человек [Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2021 report. 2021]. Согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma за 2022 г. (GINA 2022)

предпочтительными препаратами для 5-й ступени терапии БА являются высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или тройных фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА с длительно действующими антихолинергическими (ДДАХ) препаратами [Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). 2022. (Electronic resource.) URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (access date: 25.05.2022)]. За последние два десятилетия появление биологических препаратов существенно улучшило парадигму лечения заболеваний, включая тяжелую БА (ТБА) [Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front Immunol* (2020) 11:1134. doi: 10.3389/fimmu.2020.01134]. Развитие ТБА у большинства пациентов связано с активацией Т2-воспаления, в формировании которого участвуют эозинофилы, Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля: интерлейкин (ИЛ) 4, ИЛ-5, ИЛ-13. В настоящее время таргетная терапия ТБА направлена на нейтрализацию циркулирующих ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), блокаду альфа-субъединицы рецептора ИЛ-5 (ИЛ-5R α) (бенрализумаб) и альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4, что нивелирует активность ИЛ-4 и ИЛ-13 (дупилумаб) [Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):50–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61].

Среди заболеваний, при которых ремиссия определяется консенсусом как достижимый результат лечения, показатели часто определяются одним или несколькими параметрами, специфичными для конкретного заболевания, включая клинические, гистологические, серологические, функциональные и рентгенологические [van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):181–2.]. Исторически концепция ремиссии при БА была в основном сосредоточена на спонтанной ремиссии заболевания, которая клинически выглядела как разрешение болезни [Upham JW, James AL. Remission of asthma: the next therapeutic frontier? *Pharmacol Ther*. 2011;130(1):38–45.].

Недавнее определение клинической ремиссии заболевания при БА было предложено в соответствии с четырьмя основными критериями: устойчивое отсутствие симптомов БА, устойчивое отсутствие обострений, стабильная функция легких и отсутствие необходимости в системных кортикостероидах для лечения астмы в течение последних 12 месяцев [Rial MJ, Domínguez-Ortega J. Inflammatory remission in T2 severe asthma. *Front Allergy* 2023;3:923083.]. Согласно консенсуса Delphi, воспалительная ремиссия характеризуется низкой концентрацией или отсутствием следующих маркеров воспаления: эозинофилия периферической крови и мокроты, специфических IgE, периостина, FeNO выдыхаемого воздуха и функциональных параметров дыхательных путей. Таким образом, в современном профессиональном сообществе клиническая ремиссия является конечной целью терапии любого фенотипа БА, в том числе тяжелого.

Объект исследования:

3 группы пациентов:

1. Больные с тяжелой бронхиальной астмой, получающие двойную фиксированную терапию (ДДБА+ИГКС) или тройную комбинацию (ДДБА+ИГКС+ ДДАХ).
2. Больные с тяжелой бронхиальной астмой, получающие генно – инженерную биологическую терапию не более 12 месяцев.
3. Больные с тяжелой бронхиальной астмой, получающие генно – инженерную биологическую терапию более 12 месяцев.

Критерии включения пациентов в исследование (основная 1 группа: ТБА на двойной фиксированной терапии (ДДБА+ИГКС) или тройной комбинации (ДДБА+ИГКС+ ДДАХ):

1. Лица обоих полов в возрасте 18-70 лет;
2. Длительность течения БА не менее 5 лет;
3. Объем базисной терапии, соответствующий IV-V ступени по GINA 2023;
4. БА тяжелой степени;
5. Подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер;
6. Приверженность к базисной терапии;
7. Возможность правильного использования базисных препаратов.

Критерии включения пациентов в исследование (основная группа 2: ТБА на ГИБТ не более 12 месяцев):

1. Лица обоих полов в возрасте 18-70 лет;
2. Длительность течения БА не менее 5 лет;
3. Получение ГИБТ менее 12 месяцев
4. БА тяжелой степени;
5. Подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер;
6. Приверженность к базисной терапии;
7. Возможность правильного использования базисных препаратов.

Критерии включения пациентов в исследование (основная группа 3: ТБА на ГИБТ более 12 месяцев):

1. Лица обоих полов в возрасте 18-70 лет;
2. Длительность течения БА не менее 5 лет;
3. Получение ГИБТ более 12 месяцев
4. БА тяжелой степени;
5. Подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер;
6. Приверженность к базисной терапии;
7. Возможность правильного использования базисных препаратов.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. БА легкой и средней степени тяжести;
2. Возраст пациентов менее 18 и более 70 лет;
3. Беременность, период лактации;
4. Длительность БА менее 5 лет;
5. Злокачественные новообразования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ от участия в исследовании.

Цель исследования:

Оценка клинических и лабораторно-инструментальных особенностей течения тяжелой БА у больных, получающих стандартную терапию, соответствующую V ступени по GINA 2023, и генно – инженерную биологическую терапию с целью определения возможности достижения клинической ремиссии при тяжелой БА.

Задачи исследования:

1. Определить фенотипы и клинические особенности течения ТБА в зависимости от объема получаемой терапии.

2. Оценить показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах больных ТБА.
3. Определить динамическое изменение маркеров воспаления дыхательных путей (эозинофилия мокроты, периферической крови, уровень FeNO в выдыхаемом воздухе) среди исследуемых групп больных ТБА.
4. Изучить иммунологические маркеры Т2-иммунного ответа в периферической крови и выдыхаемом воздухе (IL -4, IL -5, IL -13, TSLP) среди исследуемых групп больных ТБА.
5. Оценить эффективность ГИБТ при ТБА и определить параметры формирования клинической ремиссии при ТБА.

Используемые методы исследования:

Клинико-лабораторные, функциональные, аллергологические, эндокринологические, иммунологические, инструментальные обследования, статистическая обработка данных, включающие:

1. Анамнестический метод (анализ медицинской документации, интервьюирование пациентов);
2. Физикальный осмотр, объективное обследование;
3. Лабораторный метод: общеклинические лабораторные показатели (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, СРБ);
3. Анкетирование больных (АСТ (Тест по контролю над астмой), ACQ-5 (Опросник по контролю над астмой, 5 пересмотр), ВАШ, SNOT – 22.
3. Аллергологическое обследование (кожные пробы или определение аллергоспецифических IgE, аллергоанамнез);
4. Инструментальные исследования: Спирография в динамике, тест на обратимость бронхиальной обструкции, бодиплетизмография, пульсоксиметрия, осцилометрия в динамике, тест с физической нагрузкой;
5. Исследование FeNO в выдыхаемом воздухе при помощи анализатора NObreath;
6. Иммунологические: определение ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-9, TSLP в периферической крови и выдыхаемом воздухе;

7. Статистическая обработка данных будет осуществляться с помощью пакета прикладных программ «Statistica – 6.0 for Windows». Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). В случае отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова-Смирнова и критерию Шапиро-Уилка, в сравнительном анализе групп по количественным признакам будет использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для анализа одновременно трех и более групп будет использован метод Краскела-Уоллиса, медианный тест. Частоту встречаемости признака будет оцениваться с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса и Z-критерия, при малом числе наблюдений планируется использовать точный критерий Фишера. Различия считать достоверными при $p < 0,05$.

Научная новизна

- Проведется сравнение клинико – функциональных особенностей больных ТБА получающих ГИБТ и получающих стандартную терапию БА;
- Будут показаны особенности изменения функциональных и лабораторных маркеров Т2- иммунного ответа в зависимости от длительности проведения ГИБТ;
- Впервые будут представлены данные, иллюстрирующие возможность проведения ГИБТ с целью достижения клинической ремиссии при ТБА.

Ожидаемые результаты:

По результатам полученных данных будут определены параметры клинической ремиссии при БА. Проведение ГИБТ больным ТБА обеспечивает полного контроля над заболеванием. Длительная терапия таргетными препаратами приводит к развитию полной клинико – функциональной и лабораторной ремиссии.

Область применения:

Аллергология, иммунология, пульмонология, клиническая и лабораторная диагностика.

Аспирант 1 года
Кафедры Госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО

Казмерчук О.В.

Научный руководитель
Д.м.н., профессор

Собко Е.А.