

# ОМАЛИЗУМАБ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

О.Е. Семерник, А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, С.В. Мальцев, Е.Б. Тюрина, Н.Ю. Швыдченко

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия*

По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости тяжелой БА в настоящее время составляет 5–10%. При этом особого внимания заслуживает объем терапевтических вмешательств, необходимых для достижения контроля над заболеванием у данных больных. Так как большинство из них рефрактерны к традиционной терапии, в план их терапии необходимо добавление генно-инженерных препаратов, таких как омализумаб.

Цель исследования: оценить клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой атопической БА, проживающих в Ростовской области, получающих иммунобиологическую терапию препаратом омализумаб. Материалы и методы: проведено динамическое наблюдение за пациентами с тяжелой БА ( $n=20$ ), получающих в составе базисной терапии омализумаб. Проведен анализ клинико-лабораторных показателей в динамике за два года терапии.

Результаты. На фоне терапии омализумабом отмечается улучшение клинической картины заболевания: уменьшение частоты дневных и ночных приступов, сопровождающееся повышением показателей АСТ-теста у всех обследованных пациентов (до начала терапии величина АСТ составляла  $14,17 \pm 6,05$  балла, тогда как через 2 года лечения омализумабом –  $21,33 \pm 2,88$  балла [ $p=0,048$ ]). Применение анти-IgE-терапии приводит к улучшению показателей функции внешнего дыхания: пиковой скорости выдоха, объема форсированного выдоха за 1 минуту.

Заключение: Назначение данного генно-инженерного препарата приводит к значительному снижению объема базисной терапии у больных с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, лечение, омализумаб.

## Omalizumab: experience in children with severe asthma living in the Rostov region

O.E. Semernik, A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova, S.V. Maltsev, E.B. Tyurina, N.U. Shvydchenko

*Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia*

According to epidemiological studies, it has been shown that the incidence of severe asthma is currently around 5–10%. At the same time the volume of therapeutic interventions necessary to achieve control over the disease in these patients deserves special attention. Since most of them are refractory to traditional therapy, the addition of genetically engineered drugs, such as Omalizumab, is necessary in their treatment plan.

Objective: to evaluate clinical and functional parameters in patients with severe atopic asthma living in the Rostov region receiving immunobiological therapy with omalizumab.

Materials and methods: Dynamic observation was conducted for patients with severe asthma ( $n=20$ ) receiving omalizumab as part of basic therapy. The analysis of clinical and laboratory parameters in the dynamics of two years of therapy was carry out.

Results: There is an improvement in the clinical picture of the disease: decrease in the frequency of day and night attacks, accompanied by an increase in the AST test in all patients (before therapy, the AST value was  $14.17 \pm 6.05$  points, while after 2 years of treatment with omalizumab –  $21.33 \pm 2.88$  points [ $p=0.048$ ]). The use of anti-IgE-therapy leads to an improvement in the function of external respiration: peak expiratory velocity, forced expiratory volume for 1 minute.

Conclusion: The purpose of this genetically engineered drug leads to a significant reduction in the volume of basic therapy in patients with asthma.

Keywords: bronchial asthma, children, treatment, omalizumab.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост аллергических заболеваний, при этом лидирующие позиции среди данной патологии занимает бронхиальная астма (БА) [1]. По данным эпидемиологического исследования Института иммунологии Минздрава России, северокавказский регион отнесен к одному из самых неблагоприятных по распространенности как поллинозов, так и БА [2]. При этом наиболее тяжелые проявления заболевания отмечаются в летне-осенний период, во время цветения сорных трав. Аллергообследование пациентов Ростовской области, страдающих БА, показало, что наиболее значимыми аллергенами являются пыльца амброзии, лебеды, циклохены, полыни и культурного растения – подсолнечника, что, возможно, связано со значительным изменением растительного травяного пейзажа Ростовской области [2]. Однако стоит отметить, что так же высока частота встречаемости аллергических реакций на бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены, а также поливалентных форм сенсибилизации, сопряженных с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями заболевания. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости тяжелой БА в настоящее время составляет 5–10% [3]. При этом особого внимания заслуживает объем терапевтических вмешательств, необходимых для достижения контроля над заболеванием у данных больных. К сожалению, как правило, такие пациенты рефрактерны к традиционной терапии и в план их терапии необходимо добавление иммунобиологической терапии [4, 5].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения детей со среднетяжелой, тяжелой неконтролируемой БА зарегистрирован омализумаб. Этот препарат представляет собой рекомби-

нантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело, способное селективно связываться с IgE человека, предотвращая тем самым развитие воспалительного каскада, играющего ключевую роль в патогенезе аллергической реакции при БА. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие, биологически инертные, не связывающие комплексы (преимущественно тримеры) с молекулярной массой около 500 kD, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эффекторных клетках. Будучи направленным на IgE, омализумаб связывает свободно циркулирующие молекулы IgE, формируя комплексы, которые быстро выводятся из системного кровотока. Снижение концентрации IgE влечёт за собой значительное снижение экспрессии FcεRI-рецепторов на поверхности тучных клеток и базофилов, а, следовательно, приводит к уменьшению их сенсибилизации и снижению притока эозинофилов в очаг воспаления, соответственно предотвращая выброс медиаторов (интерлейкинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.), играющих главную роль в патогенезе БА [5–7]. Поэтому изучение эффективности применения омализумаба у детей, страдающих тяжелой формой БА, представляет большой практический интерес.

**Цель настоящего исследования:** оценить клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой атопической БА, проживающих в Ростовской области, получающих иммунобиологическую терапию препаратом омализумаб.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Объект исследования:** проведено динамическое наблюдение за пациентами с тяжелой неконтролируемой БА в течение двух лет, получающих в

Таблица 1. *Характеристика больных бронхиальной астмой, включенных в данное исследование до начала терапии*

| Параметр                                      | Значение   |
|-----------------------------------------------|------------|
| Средний возраст пациентов, лет                | 12,4±2,51  |
| Число детей (девочки / мальчики)              | 6/14       |
| Средний возраст манифестации заболевания, лет | 3,43±2,29  |
| Продолжительность заболевания, лет            | 10,33±3,67 |
| Количество обострений за прошедший год        | 6,47±3,81  |
| Частота ОРВИ в год                            | 4,7±3,61   |
| Отягощенная наследственность, %               | 55%        |

составе базисной терапии омализумаб (n=20) [таблица 1]. Исследование выполняли на базе педиатрического отделения РостГМУ.

**Критерии включения:** тяжелое течение БА, неконтролируемое высокими дозами ИГКС/ДДБА (пятая ступень лечения БА, GINA, 2019 г. [1]), наличие атопической формы заболевания, отсутствие противопоказаний к анти-IgE-терапии. Критерии исключения: пациенты с БА инфекционно-зависимой формы, гельминтозами, аутоиммунными заболеваниями, возраст младше 6 лет.

Дозу омализумаба и кратность введения рассчитывали на основе исходной концентрации IgE и массы тела пациентов, инъекции проводились каждые 4 недели в течение двух лет [3].

**Дизайн исследования:** 1) оценка анамнестических данных; 2) физикальное обследование; 3) проведение АСТ-теста (теста по контролю над бронхиальной астмой: для детей 4–11 лет в модификации The Childhood Asthma Test – АСТ детский, а для больных старше 12 лет – АСТ для взрослых); 4) определение уровня общего IgE, а

также специфических IgE с помощью технологии ImmunoCAP; 5) инструментальные обследования (спирография, пикфлоуметрия); 6) анализ полученных результатов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства детей выявлена поливалентная сенсibilизация (60% [n=12]), пищевая аллергия встречается у половины пациентов (50% [n=10]), лекарственная – у 40 % (n=8), грибковая – у 30% (n=6), бытовая, эпидермальная и пыльцевая – у 50% больных (n=10). При этом у всех детей отмечено сочетание БА с аллергическим ринитом, а в 40% случаев имел место атопический дерматит (n=8). Кроме омализумаба, все пациенты получали базисную терапию: комбинированные препараты длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах.

У всех обследованных нами детей отмечалось улучшение состояния на фоне проводимой терапии (таблица 2).

Таблица 2. *Характеристика больных бронхиальной астмой до начала приема омализумаба и через 2 года терапии*

| Параметры                                                                 | До начала терапии | Через 2 года после начала терапии | p      |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------|
| Количество дневных симптомов в неделю, длящихся более чем несколько минут | 4,61±2,50         | 0,95±0,89                         | 0,02   |
| Количество эпизодов ограничения физической активности в неделю            | 6,85±2,83         | 0,85±0,89                         | 0,0002 |
| Частота использования препаратов для купирования симптомов заболевания    | 6,80±5,99         | 0,80±0,89                         | 0,001  |
| Количество ночных пробуждений или ночного кашля из-за астмы               | 4,45±2,14         | 0,60±0,89                         | 0,001  |
| АСТ-тест, баллы                                                           | 14,17±6,05%       | 21,33±2,88%                       | 0,048  |

### Сведения об авторах:

**Семерник Ольга Евгеньевна** – к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, e-mail: seternick@mail.ru.

**Лебеденко Александр Анатольевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: leb.rost@rambler.ru.

**Тараканова Татьяна Дмитриевна** – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

**Мальцев Станислав Викторович** – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: steve30@yandex.ru.

**Тюрина Елена Борисовна** – врач-педиатр педиатрического отделения клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: elena\_b\_t@mail.ru.

**Швыдченко Наталья Юрьевна** – зам. главного врача Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Детской городской больницы №2 города Ростова-на-Дону», e-mail: kdb2\_rostgmu@mail.ru.

За весь период наблюдения только у одного ребенка отмечалось тяжелое обострение заболевания на фоне острой респираторно-вирусной инфекции. При этом зарегистрировано значительное уменьшение частоты дневных и ночных приступов у всех обследованных детей: до начала исследования количество обострения за прошедший год составило  $6,47 \pm 3,87$  раз, тогда как через 2 года терапии омализумабом –  $1,85 \pm 1,40$  ( $p=0,001$ ). Важно отметить, что также уменьшилась потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах. Доказательством улучшения состояния пациентов на фоне проводимой терапии свидетельствует значимое повышение уровня АСТ-теста у всех обследованных детей: до начала терапии его показатели составляли  $14,17 \pm 6,05\%$ , тогда как через 2 года лечения омализумабом –  $21,33 \pm 2,88\%$  ( $p=0,048$ ).

Иммунологическое обследование пациентов установило повышение уровня общего IgE до начала терапии, его средние значения составили  $564,29 \pm 410,59$  МЕ/мл. Мониторинг концентрации общего IgE в течение исследования показал, что через месяц после начала терапии омализумабом его величина составила  $483,29 \pm 470,15$  МЕ/мл ( $p=0,72$ ), в то время как через 2 года отмечалось увеличение его значений до  $709,65 \pm 472,25$  МЕ/мл ( $p=0,05$ ) [рисунок 1].

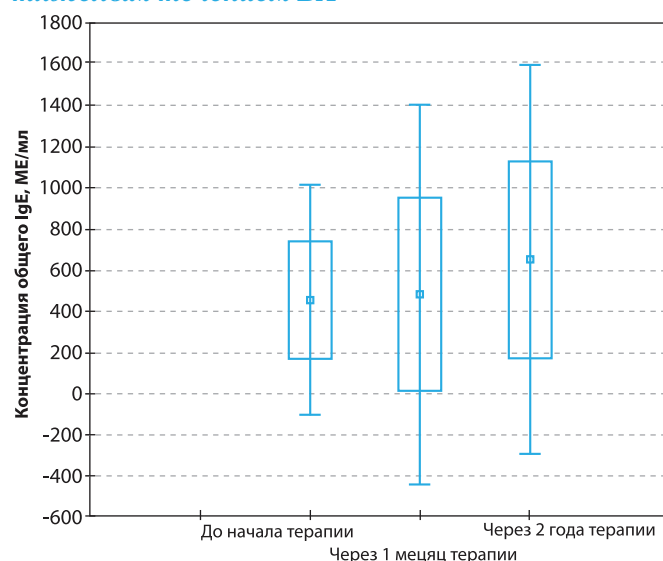
При исследовании показателей функции внешнего дыхания было отмечено повышение

значений пиковой скорости выдоха (ПСВ) на фоне лечения омализумабом: так, до начала лечения средние значения ПСВ составили  $74,8 \pm 10,05\%$ , а через 2 года терапии –  $92,6 \pm 6,92\%$  ( $p=0,049$ ) [рисунок 2].

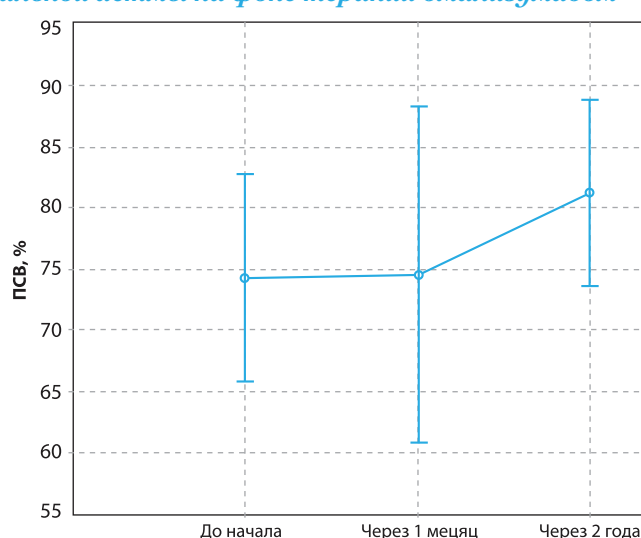
Анализ показателей спирографического исследования также установил наличие положительной динамики скоростных показателей: так, например, исходные значения объема форсированного выдоха за первую секунду составили  $57,55 \pm 12,68\%$ , тогда как в конце исследования –  $91,10 \pm 8,98\%$  ( $p=0,0001$ ).

Важно отметить, что на фоне лечения омализумабом, у пациентов наблюдалось значимое уменьшение объема базисной терапии: до начала терапии в качестве базисной противовоспалительной терапии больные длительно получали комбинированные препараты длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах – средняя ежедневная дозировка по ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат была  $648 \pm 251,42$  мкг/сут, тогда как через 2 года после начала лечения средние дозы ИГКС составили  $345,16 \pm 238,64$  мкг/сут ( $p=0,041$ ). При этом в течение всего периода наблюдения за детьми не было зарегистрировано ни одного нежелательного эффекта после введения препарата, а также отсутствовали изменения в общеклинических анализах у обследованных нами детей, что говорит о высоком профиле безопасности омализумаба.

**Рисунок 1. Динамика показателей общего IgE на фоне терапии омализумабом у детей с тяжелым течением БА**



**Рисунок 2. Динамика показателей пиковой скорости вдоха у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне терапии омализумабом**





Тяжелое течение БА у детей остается серьезной проблемой детской пульмонологии и диктует необходимость разработки новых таргетных препаратов, направленных на купирование воспаления в бронхах [8]. При этом особый интерес представляет оценка не только их эффективности, но и безопасности применения, в том числе, если это касается детей. Омализумаб представляет собой первый доступный терапевтический вариант для лечения тяжелой неконтролируемой БА у пациентов данной возрастной группы. Проведенное нами исследование подтвердило высокую эффективность использования этого препарата, позволившую повысить уровень контроля над заболеванием, а также за время наблюдения за больными в течение двух лет терапии не выявило нежелательных реакций на введение омализумаба.

Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными зарубежными коллегами [9–11]. Так, Giubergia V. и соавт. было проведено аналогичное исследование, в котором установлено, что на фоне терапии омализумабом (в течение 16 недель) астма контролировалась в 100% случаев ( $p=0,00001$ ), частота обострений уменьшились на 48,5% ( $p=0,009$ ), а тяжелые приступы БА отсутствовали у всех включенных в исследование больных ( $p=0,001$ ). При этом до лечения омализумабом обострения заболевания регистрировались у 16 (94 %) пациентов, тогда как после лечения – лишь у 10 больных (59%) ( $p=0,005$ ). Важно отметить, что на протяжении всего периода исследования ни одному из детей не потребовалась госпитализация в стационар, при этом доза ИГКС была снижена на 20% ( $p=0,002$ ), а также уменьшилось число пациентов, получавших непрерывно пероральные кортикостероиды ( $p=0,01$ ) и сальбутамол ( $p=0,001$ ). Следовательно, можно сделать вывод, что омализумаб позволяет добиться контроля над заболеванием у пациентов с тяжелой БА [9].

В исследовании Folqué M.M. и соавт. также было показано, что применение омализумаба у детей уменьшает частоту обострений БА и улучшает показатели функции внешнего дыхания. При этом у большинства обследованных пациентов отмечается уменьшение объема поддерживающей терапии [10].

В 2019 году нашими японскими коллегами был представлен обзор, в рамках которого отражены

клинические перспективы использования омализумаба при бронхиальной астме у детей и при наличии ряда сопутствующих аллергических заболеваний, а также приведены данные о дополнительных возможностях использования этого препарата [11].

В работах наших российских коллег также установлено значительное улучшение состояния пациентов на фоне терапии омализумабом [6, 7]. Важно отметить, что авторами не описаны серьезные нежелательные явления при применении препарата у детей.

Также проведен ряд исследований, показавших высокую экономическую целесообразность применения данного препарата у больных с тяжелой неконтролируемой БА [4, 12]. Учитывая высокую эффективность применения омализумаба у больных с тяжелым неконтролируемым течением заболевания, можно предположить, что он не только может занять достойное место среди препаратов для терапии БА у детей, но и снизить расходы на лечение.

## ВЫВОДЫ

1. На фоне терапии омализумабом отмечается улучшение клинической картины заболевания: уменьшение частоты дневных и ночных приступов, сопровождающееся повышением показателей АСТ-теста у всех обследованных пациентов.
2. Применение анти-IgE-терапии сопровождается улучшением показателей функции внешнего дыхания (пиковой скорости выдоха, ОФВ<sub>1</sub>).
3. Назначение данного биологического таргетного препарата приводит к значительному снижению объема базисной терапии у больных с БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: <http://www.ginasthma.org>.*
2. Трофименко С.Л., Ракова К.А. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону // *Российская ринология. 2015. № 1. С. 36–39.*
3. *Национальная программа: Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.*

4. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России / А.С. Колбин, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва и др. // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 4. С. 345–353.
5. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A.A. Cruz et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126, № 5. P. 926–938.
6. Аджимуллаева А.З., Синицина Н.В. Клиническое исследование высокотехнологической медицинской помощи с использованием генно-инженерного препарата Ксолар в терапии тяжелой формы бронхиальной астмы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. Т. 8, № 5. С. 216.
7. Власова Ю.А., Машкарин Т.В. Терапия Ксоларом – катамнез больных бронхиальной астмой // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 712.
8. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics / J. Just, A. Deschildre, S. Lejeune et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 30, №2. P. 159–171. doi: 10.1111/pai.13007.
9. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience / V. Giubergia, M.J. Ramirez Farnas, V. Pírez et al. // *Arch. Argent. Pediatr.* 2019. Vol. 117, № 2. e115-e120. doi: 10.5546/aap. 2019. eng.e115.
10. «Real-life» experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up. / M.M. Folguí, J. Lozano, C. Riggioni et al. // *Allergol. Immunopathol.* 2019. Vol. 47, № 4. P. 336–341. doi: 10.1016/j.aller.2018.09.009.
11. Omalizumab and unmet needs in severe asthma and allergic comorbidities in Japanese children / S. Nishima, M. Kozawa, K.L. Milligan et al. // *Asia Pac. Allergy.* 2019, Jan 22. Vol. 9, № 1. e 7. doi: 10.5415/apallergy.2019.9.e7. eCollection 2019 Jan.
12. Комплексная клинко-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России / А.С. Колбин, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва и др. // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25, №5. С.80–85. ■

## РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В г. САМАРЕ

Н.Б. Мигачева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

В статье представлены результаты клинко-эпидемиологического исследования по изучению распространенности atopического дерматита (АтД) у детей школьного возраста в г. Самаре. Результаты исследования, проведенного в соответствии с протоколами международной программы ISAAC, позволили оценить истинную распространенность АтД у детей г. Самары в возрасте 7–8 и 13–14 лет, которая составила 7,2 и 4,4% соответственно, что значительно превысило данные официальной статистики.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, распространенность.

## The prevalence of atopic dermatitis in school-age children in Samara city

N.B. Migacheva

Samara State Medical University, Samara, Russia

The article presents the results of a clinico-epidemiological trial on the prevalence of atopic dermatitis (AD) in school children in Samara. The results of the study conducted in accordance with the protocol of international