

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.248-053.2-08:615.234

© Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова, 2022

Н.В. Самигуллина^{1,2}, Р.М. Файзуллина¹, Р.Р. Гафурова¹ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности терапии, включавшей омализумаб у детей с неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмой (БА) средней и тяжелой степени, получавших высокие дозы ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

Материал и методы. 29 детей (средний возраст 10,4 [8,2; 12,7] года) с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой средней и тяжелой степени на фоне включения в базисную терапию препарата биологической терапии омализумаба. Исследование проводилось в течение 24 месяцев с момента включения генно-инженерного препарата в базисную терапию с контрольными точками наблюдения: исходно на момент начала терапии омализумабом, через 4,9,12,18 и 24 месяца от начала лечения.

Результаты. На фоне лечения улучшились показатели контроля симптомов бронхиальной астмы: по данным с-АСТ-теста и АСТ-теста с 14,3 [11,5; 15,8] до 27,6 [26,3; 29,0] балла; в 24,3 раза сократилось использование β_2 -агонистов короткого действия с 9,7 [8,7; 11,4] до 0,4 [0; 0,7] раз в неделю; снизилось количество тяжелых обострений с 2,6 [2,4; 3,7] в год до нуля через 24 месяца терапии; улучшились показатели функции внешнего дыхания до нормальных значений, что, в конечном итоге, позволило снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов с высоких до низких доз – с 945,5 [878,8; 1085] до 225,5 [174,8; 255,5] мкг/сутки. Нежелательных реакций на введение генно-инженерного препарата не зафиксировано.

Заключение. Длительная терапия омализумабом у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой средней и тяжелой степеней позволяет повысить контроль над заболеванием и эффективность лечения.

Ключевые слова: дети, неконтролируемая бронхиальная астма, биологическая терапия, генно-инженерные препараты, омализумаб.

N.V. Samigullina, R.M. Fayzullina, R.R. Gafurova EXPERIENCE OF USING OMALIZUMAB IN THE TREATMENT OF ATOPIC UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA OF MODERATE AND SEVERE DEGREE IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

The aim of the study was to study the efficacy and safety of therapy, including omalizumab, in children with uncontrolled persistent moderate to severe asthma who received high doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS).

Material and methods. 29 children (mean age 10.4 [8.2; 12.7] years) with uncontrolled atopic bronchial asthma of moderate and severe degree against the background of the inclusion of the biological therapy drug omalizumab in the basic therapy. The study was conducted within 24 months from the moment the genetically engineered drug was included in the basic therapy with control points of observation: initially at the time of prescribing omalizumab therapy, after 4, 9, 12, 18 and 24 months from the start of treatment.

Results. Against the background of treatment, indicators of control of symptoms of bronchial asthma improved: according to the c-AST test and AST test from 14.3 [11.5; 15.8] to 27.6 [26.3; 29.0] points; the use of short-acting β_2 -agonists decreased by 24.3 times from 9.7 [8.7; 11.4] to 0.4 [0; 0.7] once/week; the number of severe exacerbations decreased from 2.6 [2.4; 3.7] per year to zero after 24 months of therapy; indicators of respiratory function improved to normal values, which ultimately made it possible to reduce the dose of inhaled glucocorticosteroids from high to low doses - from 945.5 [878.8; 1085] to 225.5 [174.8; 255.5] μ g/day. Adverse effects on the introduction of a genetically engineered drug were not recorded.

Conclusion. Long-term therapy with omalizumab in children with uncontrolled moderate to severe atopic bronchial asthma can improve disease control and treatment efficacy.

Key words: children, uncontrolled bronchial asthma, biological therapy, genetically engineered drugs, omalizumab.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания у детей [1,2]. Согласно современным клиническим рекомендациям и регламентирующим документам, признаками неконтролируемого течения БА является наличие частых тяжелых обострений, дневных симптомов чаще 2 раз в неделю, ночных пробуждений, потребности в β_2 -агонистах короткого действия (КДБА) при высокой приверженности назначенной ежедневной базисной терапии высокими дозами ингаляцион-

ных глюкокортикостероидов (ИГКС) или комбинированными препаратами [1,2,3,4]. Неконтролируемое течение БА повышает риск госпитализаций, летального исхода, что является большой экономической проблемой здравоохранения [5,8,9,10]. Наиболее прогрессивным направлением в лечении таких пациентов является разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на механизм воспаления как основу патогенеза аллергической реакции [6,12,13].

В отечественной педиатрической практике отчет применения биологической терапии БА начался с появления в 2007 г. препарата омализумаб, зарегистрированного для лечения детей с аллергической БА среднетяжелого и тяжелого течений, симптомы которой не контролируются на фоне терапии высокими дозами ИГКС и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). С 2020 г. омализумаб одобрен также для лечения сезонного и круглогодичного неконтролируемого аллергического ринита у подростков и взрослых, а с 2021 г. – для терапии назального полипоза у взрослых [14].

Препарат омализумаб является гуманизированным моноклональным IgG1-антителом, синтезированным с помощью рекомбинантных технологий [9,15]. Он способен связываться со свободно циркулирующим IgE. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие биологически инертные, не связывающие комплемент комплексы (преимущественно тримеры) с молекулярной массой около 500 kD, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эффекторных клетках. Снижая уровень циркулирующего IgE, омализумаб предотвращает соединение его с рецепторами на базофилах, тучных и дендритных клетках. В исследованиях было показано, что омализумаб, связывая IgE, снижает экспрессию рецепторов FcεRI на эффекторных клетках, что снижает презентацию антигенов Т-лимфоцитам и, следовательно, уменьшает Th₂-опосредованный каскад развития симптомов аллергии. В результате омализумаб снижает продукцию медиаторов, отвечающих за аллергическое воспаление (интерлейкинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.), играющих главную роль в патогенезе БА, а также в активности тучных клеток и эозинофилов [14,16,17].

Включение в базисную терапию омализумаба рекомендовано пациентам с фенотипом неконтролируемой атопической БА [1,2,9]. В проведенных клинических исследованиях (ICATA и PROSE) было показано, что лучшим предиктором ответа на омализумаб является сенсibilизация более чем к 4 группам аллергенов. У пациентов с полисенсibilизацией омализумаб способствовал стойкому контролю симптомов БА [3,18,19]. Необходимо учитывать, что уровень эозинофилов и концентрация общего иммуноглобулина Е (общий IgE) не влияют на ответ пациента на антиIgE-терапию и не должны быть использованы в качестве критериев отбора на терапию омализумабом [3,9,14,26]. Показатель базово-

го общего IgE используется только для расчета дозы препарата [14].

Доказательством эффективности омализумаба являются достижение контроля симптомов у пациентов с БА, снижение количества госпитализаций и тяжелых обострений, улучшение контроля по данным стандартизованных опросников и качества жизни детей с БА и их семей [6,13,20,26].

Применение омализумаба при БА и хронической идиопатической крапивнице одобрено более чем в 90 странах мира и показало высокую безопасность. По данным литературных источников анализ нежелательных явлений у детей и подростков не выявил каких-либо новых сигналов по безопасности, связанных с применением омализумаба [21-23].

В специальной литературе появляются все новые и новые сообщения, свидетельствующие о тенденции в смене парадигмы в течении БА с симптом-ориентированной на болезнь-модифицирующую на фоне длительного лечения омализумабом [24,25]. Термин «болезнь-модифицирующая терапия БА» подразумевает связь терапии БА с модификацией ее естественного течения. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов после длительного курса биологической терапии в течение нескольких лет после отмены препарата сохранялась стойкая ремиссия БА [3,20,26]. Поэтому изучение эффективности применения омализумаба у детей, страдающих неконтролируемой БА, представляет большой практический интерес.

Цель данного исследования – изучить эффективность и безопасность терапии омализумабом у детей с неконтролируемой персистирующей БА средней и тяжелой степени, получавших высокие дозы ИГКС.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование с использованием данных по наблюдению и лечению с использованием генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) (омализумаба) у детей с неконтролируемой персистирующей БА средней и тяжелой степеней на фоне высоких доз ИГКС. Основными критериями включения детей в исследование явились: атопический вариант БА; возраст пациентов старше 6 лет; применение омализумаба в дополнение к базисной терапии; высокая приверженность к назначенному лечению, правильная техника использования ингаляторов, согласие родителей. Критериями исключения были: возраст детей до 6 лет; контролируемое течение БА; низкая приверженность к назначенному лечению и низкий уровень комплаенса, непра-

вильная техника использования ингаляторов, отказ родителей от участия детей в исследовании. Основным критерием отбора пациентов для терапии омализумабом было наличие атопического варианта БА, подтверждаемого клинически значимой сенсibilизацией к аллергенам на основании данных анамнеза и аллергологического обследования (методом кожного тестирования и определения по ИФА сыворотки крови уровня специфических IgE).

Все пациенты в качестве ежедневной базисной терапии получали комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и β_2 -агонистов длительного действия – не менее 500 мкг/сутки по флутиказона пропионату (ФП), что соответствовало высоким дозировкам; объем терапии соответствовал 4-й ступени базисной терапии, на фоне которой не удавалось достичь контроля над течением БА. На фоне ежедневной базисной терапии комбинированными препаратами высокой дозировки у всех пациентов сохранялась потребность в β_2 -агонистах короткого действия (чаще 2 раз в неделю). Отмечались дневные симптомы БА чаще 2 раз в неделю, а также ночные пробуждения. У всех пациентов отмечалась ограниченная физическая активность. На основании вышеперечисленных параметров у всех детей имела место персистирующая БА средней или тяжелой степени неконтролируемого течения, что являлось основанием для назначения ГИБП омализумаба.

Согласно инструкции к препарату доза омализумаба рассчитывалась на основании базового уровня общего IgE и массы тела пациента с кратностью введения каждые 2 или 4 недели [14]. После инъекции пациенты находились в отделении под наблюдением медицинского персонала.

Согласно рекомендациям ЕААСИ при использовании биологической терапии оценка эффективности проводится через 4 месяца, а в случае положительного ответа терапия продолжается с переоценкой каждые 3-6 месяцев [9]. Если организм пациента не отвечает на биологический препарат, то руководство «Global Initiative for Asthma» (GINA) рекомендует пересмотреть класс ГИБП [7].

Для описания исследования были выбраны контрольные точки: исходно на момент назначения терапии омализумабом, затем через 4,9,12,18 и 24 месяца от начала лечения. На каждом визите проводились опрос пациентов и их родителей, физикальный осмотр, оценка контроля симптомов, определение сатурации кислорода, анализ динамики лабораторных показателей (уровень эозинофилии в ОАК и риноцитограмме), исследование функ-

ции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии и объема базисной терапии.

Степень приверженности к лечению и правильная техника ингаляции проводилась на каждом визите. По результатам анализа дневников самоконтроля, опроса пациентов и родителей, проверки счетчика доз на ингаляторе оценивалась приверженность к терапии: оптимальным считался уровень соблюдения рекомендаций от 80 до 100%.

Оценка контроля симптомов у пациентов 12-17 лет проводилась с использованием АСТ-теста (Asthma Control Test), а у детей 6-11 лет – в соответствии с опросником с-АСТ (Childhood Asthma Control Test). По опроснику АСТ 25 баллов свидетельствует о полном контроле БА, 20-24 балла – частично контролируемая БА, менее 20 баллов – отсутствие контроля. При анализе с-АСТ-теста учитывалось, что сумма 20 баллов или больше свидетельствует о наличии контроля БА, а 19 баллов или меньше – об отсутствии контроля БА.

При отборе участвующих в исследовании пациентов с низким контролем симптомов БА учитывалась приверженность к рекомендованной терапии, анализировались факторы, снижающие эффективность противовоспалительных препаратов, проводились диагностические исследования для исключения альтернативного диагноза.

Количество клинически значимых обострений БА оценивалось в ходе анализа медицинской документации, в которой регистрировались вызовы скорой помощи, функции внешнего дыхания, частота использования β_2 -агонистов короткого действия, базисной терапии, оценка безопасности омализумаба.

Изменение режима дозирования ИГКС у детей проводили в соответствии с клиническими рекомендациями в период клинической ремиссии [1,2].

Безопасность омализумаба оценивалась по частоте развития серьезных нежелательных явлений и местных реакций на введение данного препарата [14].

Для проведения статистической обработки результатов исследования использован пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics Version 26. Для описания данных при нормальности распределения признаков применялись их среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для статистического описания при несимметричности распределения значений признаков в выборках обобщающие характеристики представлены в виде интерквартильного размаха [25 и 75 перцентили]. Для оценки статистической значимости различий

внутри группы (динамика показателей до и после начала лечения) использовался критерий Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 29 детей. Наибольшую долю составили дети школьного возраста. Соотношение детей по полу во всех возрастных группах было сопоставимым (рис. 1).

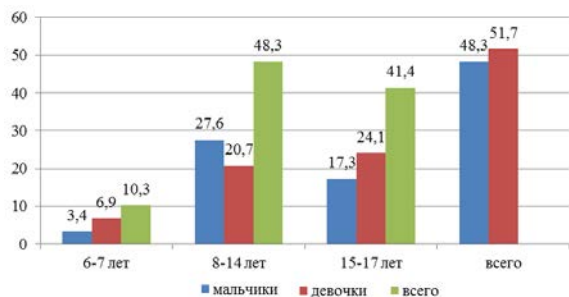


Рис. 1. Распределение детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом, по полу и возрасту (%)

Преобладали дети со среднетяжелым течением БА (65,5%), среди которых наибольший удельный вес составили школьники (31%). Среди детей дошкольного возраста встречалась только среднетяжелая степень БА (рис. 2).

Среди коморбидной патологии наибольшее количество пациентов имели круглогодичный и сезонный аллергический

ринит (91 и 74% соответственно). У четверти детей наблюдались клинические проявления атопического дерматита, у 15% отмечались проявления крапивницы и/или ангионевротического отека (рис. 3).

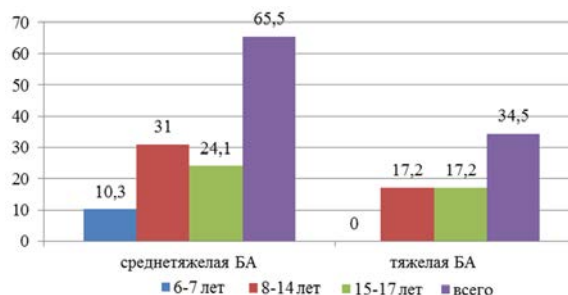


Рис. 2. Распределение детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом, по возрасту и степени тяжести данного заболевания (%)

По результатам обследования у детей преобладала бытовая (78%), пылевая (74%) и эпидермальная (59%) сенсibilизация. Реже отмечалась гиперчувствительность к пищевым, грибковым и лекарственным аллергенам (рис. 4).

При анализе количества причинно-значимых аллергенов у детей установлено преобладание детей с поливалентной сенсibilизацией, причем наибольшее количество пациентов имели гиперчувствительность более чем к 4 аллергенам (рис. 5).

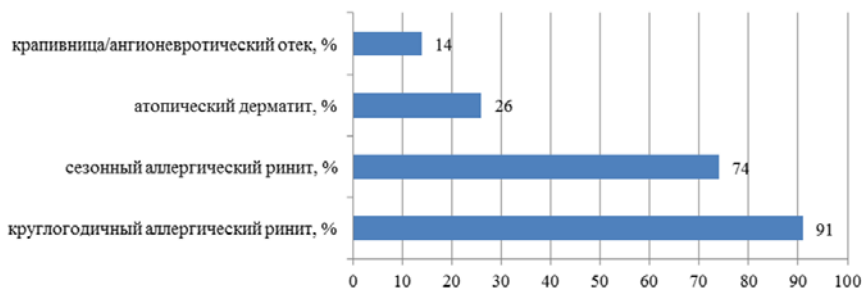


Рис. 3. Коморбидные аллергические заболевания у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом



Рис. 4. Спектр сенсibilизаций у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

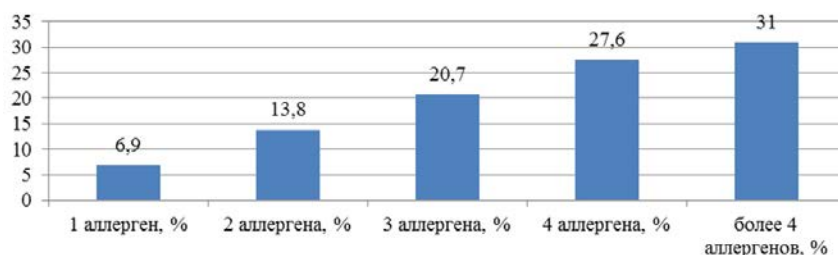


Рис. 5. Количество причинно-значимых аллергенов у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

Средний уровень общего IgE в сыворотке крови до лечения составил 258,1 [176,5; 451,9] МЕ/мл, после лечения 382,4 [265,4; 661,7] МЕ/мл. Это повышение по всей видимости связано с образованием иммунных комплексов.

При анализе продолжительности заболевания и базисной терапии было установлено, что в среднем наблюдались дети с диагнозом БА в течение 6 [3,5; 9,5] лет, в то время как средняя продолжительность базисной терапии составила 3,5 [2,0; 6,5] года (табл. 1). Все пациенты получали высокие суточные дозы ИГКС в пересчете на ФП (>500 мкг/сутки), большинство детей – комбинацию будесонид/формотерол (37,8%) (табл. 2).

Таблица 1

Продолжительность заболевания и базисной терапии у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

Возраст пациентов, лет	Средняя продолжительность заболевания, год	Продолжительность базисной терапии ИГКС до начала лечения омализумабом, год
6-7	3,0 [1,5; 3,5]	1,5 [0,5; 3,0]
8-14	5,5 [3,5; 8,5]	3,0 [2,0; 5,5]
15-17	7,0 [4,5; 10,5]	4,5 [3,0; 6,5]
Всего...	6,0 [3,5; 9,5]	3,5 [2,0; 6,5]

Таблица 2

Используемые препараты базисной терапии у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

Используемые препараты базисной терапии	Количество пациентов, абс./%
Сальметерол/флутиказон	8/ 27,5
Будесонид/формотерол	11/ 37,8
Сальметерол/флутиказон+ антилейкотриеновые препараты	6/ 20,6
Будесонид/формотерол+ антилейкотриеновые препараты	4/ 13,8

Исходно до начала терапии омализумабом у всех пациентов отсутствовал контроль БА, что подтверждалось наличием ежедневных симптомов как в дневное, так и в ночное время; низкой переносимостью физических нагрузок; наличием одного и более клинически значимого обострения за год, потребовавшего вызова скорой помощи, госпитализации или введения системных глюкокортикостероидов; показателями объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); объемом базисной терапии; результатами теста по контролю БА. Все дети получали высокие дозы комбинированных препаратов ДДБА/ИГКС (>500 мкг/сутки в пересчете на ФП) на фоне которых не удавалось стабилизировать состояние пациентов, о чем свидетельствовало неконтролируемое течение БА при условии высокой приверженности к лечению и правильной техники ингаляции. Дозу ИГКС варьировали в зависимости от клинической ситуации и при приступах ее увеличивали. Суммарные среднесуточные дозы ИГКС на

протяжении последних 3-х месяцев оставались высокими согласно сравнительным эквивалентным суточным дозам для базисной терапии у детей [1,2].

Анализ полученных данных показал, что исходно у детей по результатам с-АСТ-теста (дети до 12 лет) и АСТ-теста (дети старше 12 лет) наблюдалось неконтролируемое течение БА – 14,3 [11,5; 15,8] балла (рис. 6). Через 4 месяца терапии сохранялся недостаточный контроль БА, но отмечалось увеличение среднего показателя на 18,3% – 17,5 [15; 18,8] балла. После 9-месячного курса терапии, включающей омализумаб, средний показатель увеличился на 32,2% – 21,1 [19,4; 22,2] балла, что уже соответствовало частичному контролю БА ($p < 0,05$). Через 12 месяцев лечения средний показатель увеличился на 41,6% и составил 24,5 [23,7; 26,5] балла, что соответствовало контролю БА ($p < 0,05$). Дальнейшая терапия омализумабом стабилизировала состояние детей и контроль симптомов БА: через 18 месяцев – 25,7 [24,9; 27,6] балла; через 24 месяца – 27,6 [26,3; 29,0] балла. Включение в схему базисной терапии у детей с неконтролируемой БА омализумаба позволило достичь контроля симптомов через 9-12 месяцев лечения.

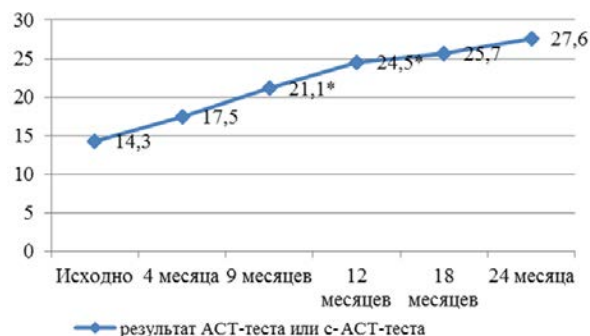


Рис. 6. Динамика показателей с-АСТ-теста (дети до 12 лет) и АСТ-теста (дети старше 12 лет) у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом. * - $p < 0,05$

На фоне базисной терапии омализумабом было отмечено выраженное сокращение ежедневных симптомов и, как следствие, уменьшение использования β_2 -агонистов короткого действия. До начала терапии ГИБП потребность в КДБА составляла 9,7 [8,7; 11,4] раз/неделю (рис. 7). Через 4 месяца терапии омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 2,2 раза и 4,4 [3,3; 6,8] раз/неделю ($p < 0,05$). Через 9 месяцев терапии потребность в ингаляции КДБА уменьшилась в 4,6 раз и составила 2,1 [1,6; 4,2] раз/неделю ($p < 0,05$). После года терапии омализумабом, использование КДБА сократилось в 5,4 – 1,8 [0,9; 2,5] раз/неделю. Анализ при-

менения КДБА на фоне терапии омализумабом показал сохраняющуюся тенденцию к сокращению применения β_2 -агонистов короткого действия: через 18 месяцев – в 1,2 [0,6; 1,8] раза в неделю, через 24 месяца – в 0,4 [0; 0,7] раз/неделю. Таким образом, включение в базисную терапию омализумаба способствовало облегчить клинические симптомы БА и сократить использование КДБА в 24,3 раза по сравнению с исходными данными.

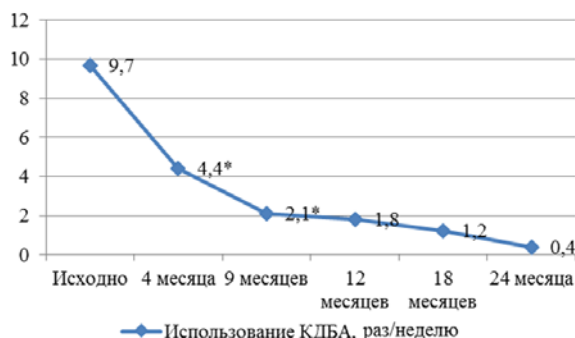


Рис. 7. Динамика потребности в КДБА у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом. * - $p < 0,05$

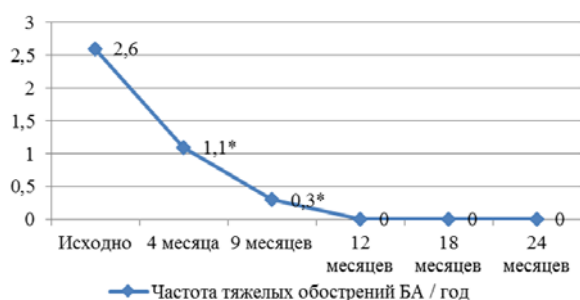


Рис. 8. Динамика тяжелых обострений бронхиальной астмы у детей, потребовавших вызова бригад скорой помощи, госпитализации в стационар или назначения системных глюкокортикостероидов на фоне терапии омализумабом. * - $p < 0,05$

Исходно у детей наблюдались частые тяжелые обострения, требующие вызова бригад скорой помощи, госпитализации в стационар или назначения системных глюкокортикостероидов – 2,6 [2,4; 3,7] в год (рис. 8). За 4 месяца терапии отмечено снижение количества тяжелых обострений в 2 раза – 1,1 [0,8; 1,9] раза в

год ($p < 0,05$). Через 9 месяцев лечения омализумабом отмечалось сокращение обострений в 8,7 раз – 0,3 [0; 0,6] в год ($p < 0,05$). Через 12 месяцев терапии и далее на всем протяжении наблюдения у детей не было зафиксировано тяжелых обострений. На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечено сокращение количества тяжелых обострений, потребовавших вызова бригад скорой помощи, госпитализации в стационар или назначения системных глюкокортикостероидов.

Анализ полученных данных показал, что исходно показатели вентиляционной функции легких были снижены. Сохранялись нормальные значения ФЖЕЛ (табл. 3). Через 4 месяца терапии с включением омализумаба нормализовались показатели ПСВ – $92,5 \pm 5,4$ л/мин ($p < 0,05$). Остальные показатели оставались ниже нормы. Через 9 месяцев терапии сохранялось снижение ОФВ₁ и МОС₇₅. После 12-месячного курса биологической терапии наблюдалось восстановление ОФВ₁ – $92,0 \pm 7,5\%$ ($p < 0,05$) до нормальных значений, однако показатель МОС₇₅ оставался сниженным. Нормальные значения ФЖЕЛ, ПСВ, ОФВ₁ были в пределах возрастной нормы. Через 18 месяцев лечения омализумабом сохранялось снижение проходимости дистальных отделов легких (МОС₇₅) при нормальных показателях ФЖЕЛ, ПСВ, ОФВ₁. Лишь после непрерывного 24-месячного курса биологической терапии отмечалось восстановление показателя МОС₇₅ до возрастной нормы – $92,2 \pm 6,4\%$ ($p < 0,05$). Итак, на фоне базисной терапии с включением омализумаба наблюдалась положительная динамика вентиляционной функции легких. Однако полное восстановление проходимости дистальных отделов дыхательных путей наступило лишь спустя 24 месяца непрерывного лечения, что обуславливает необходимость длительных курсов приема препарата.

Таблица 3

Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом

Показатель	Исходно	4 месяца	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
ФЖЕЛ, % от должного	90,2±12,6	92,1±7,7	93,5±6,5	96,9±5,8	98,7±8,5	98,9±7,4
ОФВ ₁ , % от должного	86,6±7,5	88,9±10,2	89,1±8,4	92,0±7,5*	93,9±6,8	96,3±7,1
МОС ₇₅ , % от должного	60,7±5,1	65,4±6,6	72,5±7,2	79,7±6,8	86,7±9,3	92,2±6,4*
ПСВ, % от должного	89,0±7,7	92,5±5,4*	94,6±7,2	95,2±7,2	97,1±8,0	98,9±4,4

Примечание. ФВД – функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС – мгновенная объемная скорость 75% выдоха.

Основной целью биологической терапии является достижение контроля симптомов заболевания у пациентов с БА, следствием чего является сокращение высоких доз ИГКС. В нашем исследовании у всех пациентов на фоне комплексной терапии с включением омализу-

маба достоверно улучшились клинико-функциональные показатели, что позволило постепенно снизить дозу ИГКС. Исходно все дети получали высокие дозы ИГКС в составе фиксированных комбинаций препаратов (>500 мкг/сутки в пересчете на ФП), что соответ-

ствовало 4- и 5-го ступеней терапии – 945,5 [878,8; 1085] мкг/сутки по ФП (рис. 9).

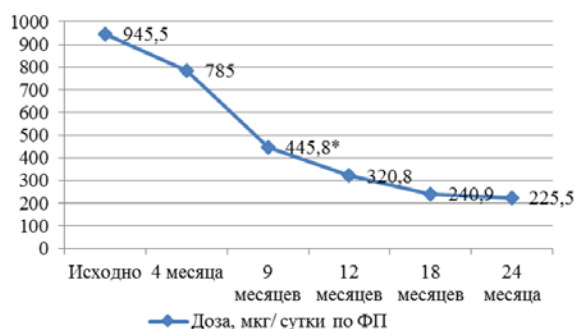


Рис. 9. Динамика базисной терапии у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом. * – $p < 0,05$

Через 4 месяца терапии омализумабом суточные дозы ИГКС оставались высокими – 785 [690,5; 810,8] мкг/сутки по ФП. Спустя 9 месяцев биологической терапии у большинства пациентов проведен пересмотр базисной терапии – дозы ИГКС были снижены с высоких до средних – 445,8 [387,8; 515,4] мкг/сутки по ФП ($p < 0,05$). Через 12 месяцев средняя доза ИГКС составила 320,8 [292,5; 380,6] мкг/сутки по ФП. Через 18 месяцев базисной терапии с включением омализумаба дозы ИГКС удалось снизить со средних до низких – 240,9 [210,5; 276,3] мкг/сутки по ФП. Через 2 года лечения дозы ИГКС составили – 225,5 [174,8; 255,5] мкг/сутки по ФП. 11/ 37,9% детей перешли с комбинированной терапии ДДБА/ИГКС на монотерапию ИГКС. Все дети, получавшие

комбинированную терапию с добавлением антилейкотриеновых препаратов (4/ 13,8%), на фоне биологической терапии были переведены на монотерапию фиксированными комбинациями с низкими дозами ИГКС.

Таким образом, среди пациентов, получающих омализумаб, преобладали дети школьного возраста с атопической формой БА средней степени тяжести неконтролируемого течения с коморбидной аллергической патологией, полисенситизацией, дети, использующие комбинированные препараты ИГКС в высоких дозировках с выраженным нарушением вентиляционной функции легких. На фоне включения омализумаба в базисную терапию отмечено улучшение клинико-функциональных показателей, что позволило снизить дозировки ИГКС и достичь основной цели биологической терапии – достижение контроля симптомов заболевания.

Заключение

Добавление омализумаба в дополнение к базисной терапии неконтролируемой БА у детей позволяет значительно облегчить течение заболевания. На фоне длительного курса лечения повышается контроль над заболеванием, клинико-функциональные показатели, что позволяет снизить дозировки ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, достичь контроля симптомов бронхиальной астмы и уменьшить риски будущих обострений.

Сведения об авторах статьи:

Самигуллина Наталья Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, руководитель консультативно-диагностического центра для детей ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи». Адрес: г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. E-mail: samigullinanw@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3415-0595.

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fayzyullina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9001-1437.

Гафурова Рита Ринатовна – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9077-9780.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 6-е издание. – М., ООО «Издательский дом «Атмосфера». – 2021.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2021. Available on line: www.ginasthma.org. Accessed on November 3, 2021.
3. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей/ С.В. Зайцева, А.Ю. Томилова, О.В. Зайцева [и др.]// Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, №6. – С. 460-468.
4. «Real-life» experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up/ M.M. Folquu, J. Lozano, C. Riggioni [et al.]// Allergol Immunopathol. – 2019. – Vol.47. – №4. – P. 336-341.
5. Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей/ С.Э. Мицкевич, И.А. Федоров, А.И. Чупрынина, О.Г. Рыбакова// Doctor.Ru. – 2020. – Т.19, №3. – С. 53-56.
6. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения/ Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Е.А. Добрынина [и др.]// Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, №6. – С. 554-559.
7. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma/ Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. [et al.]// Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. – 43(2). – P. 343-73.
8. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience/ B. E Chipps, B. Lanier, H. Milgrom [et al.]// J Allergy ClinImmunol. – 2017. – Vol. 139 (5). – P. 1431-1444.
9. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. Agache I, Akdis CA, Akdis M. [et al.]//Allergy. – 2021. – Vol. 76(1). – P.14-44.

10. Сура М.В. Оптимизация подходов к оплате лекарственной терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов за счет средств системы ОМС в условиях дневного стационара на региональном уровне/ М.В. Сура, Т.В. Боярская, Е.В. Деркач// Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2021. – № 3 (43). – С. 53-63.
11. Severe asthma in children: current goals and unmet needs/ A. Licari, S. Manti, E. Chiappini [et al.]// *Pediatr Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31 Suppl. 24. – P. 40-42.
12. Сергиенко Д.Ф. Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей: клинический опыт/ Д.Ф. Сергиенко, А.А. Шилова, Н.А. Ильенкова// *Фарматека.* – 2021. – Т.28, №10. – С. 79-83.
13. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines-recommendations on the use of biological in severe asthma/ I. Agache, J. Beltran, C. Akdis [et al.]// *Allergy.* – 2020. – Vol. 75 (5). – P. 1023-1042.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар. Регистрационный номер: ЛП-004376 от 21.05.2021. [Instructions for medical use of the drug Xolair. Registration number: ЛП-004376 dated May 21, 2021. (In Russ).]
15. Treatment benefit with omalizumab in children by indicators of asthma severity/ S. J Szeffler, T. B Casale, T. Haselkorn [et al.]// *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8 (8). – P. 2673-2680.
16. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы/ Н.П. Княжеская, Э.Х. Анаев, А.С. Белевский [и др.]// *Медицинский совет.* – 2021. – №16. – С. 17-25.
17. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience/ V.Guibergia, M.J. Ramhrez-Farhas, V. Purez [et al.]// *Arch Argent Pediatr.* – 2019. – Vol. 117. – №2. – P. 115-120.
18. Aeroallergen sensitization, serum IgE and eosinophilia as predictors of response to omalizumab therapy during the fall season among children with persistent asthma/ W. J Sheehan, R. Z Krouse, A. Calatroni [et al.]// *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8 (9). – P. 3021-3028.
19. Камаев А.В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы/ А.В. Камаев, И.В. Макарова, О.В. Трусова// *Педиатрия.* – 2018. – Т.97, №2. – С. 61-74.
20. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра/ Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Добрынина [и др.]// *Педиатрическая фармакология.* – 2018. – Т.15, №2. – С. 149-158.
21. Курочкина М.В. Опыт применения препарата омализумаб (ксолар) в терапии тяжелой атопической неконтролируемой бронхиальной астмы у детей в Челябинской области/ М.В. Курочкина, А.А. Батракова// *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2018. – №2. – С. 41-45.
22. Омализумаб: опыт применения у детей с тяжелой бронхиальной астмой, проживающих в Ростовской области/ О.Е. Семерник, А.А. Лебедева, Т.Д. Тараканова [и др.]// *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2019. – №3 (58). – С. 33-38.
23. Fu Z. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis/ Z. Fu, Y. Xu, C. Cai// *J Asthma.* – 2021. – Vol. 58 (10). – P. 1350-1358.
24. Новик Г.А. Болезнь – модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба/ Г.А. Новик, С.Н. Авдеев, Ю.В. Соловкина// *Пульмонология.* – 2020. – №30 (6). – С. 822-830.
25. Exercise as medicine in multiple sclerosis-time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives/ U. Daglas, M. Langescov-Christensen, E. Stenager [et al.]// *Curr Neurol Neurosci.* – 2019. – Vol. 19(11). – P.88.
26. Pediatric use of omalizumab for allergic asthma/ G. Battista Pagno, R. Castagnoly, S. Arasi Chiappini [et al.]// *Expert Opin Biol Ther.* – 2020. – Vol. 20 (7). – P. 695-703.

REFERENCES

1. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika», 6-ye izdaniye.- М., 2021.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2021. Available online: www.ginasthma.org. Accessed on November 3, 2021.
3. Opyt primeneniya genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov v terapii bronkhial'noy astmy u detey/ S.V. Zaytseva, A.YU. Tomilova, O.V. Zaytseva [i dr.]// *Pediatricheskaya farmakologiya.*- 2021.- Т.18.- №6.- С. 460-468.
4. «Real-life» experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up/ M.M. Folquu, J. Lozano, C. Riggioni[et al.]// *Allergol Immunopathol.*- 2019.- Vol.47.- №4.- P. 336-341.
5. Opyt primeneniya omalizumaba v lechenii tyazhelyoy nekontroliruyemoy bronkhial'noy astmy u detey/ S.E. Mitskevich, I.A. Fedorov, A.I. Chuprynina, O.G. Rybakova// *Doctor.Ru.*- 2020.- Т.19.- №3.- С. 53-56.
6. Pervyye rezul'taty dlitel'nogo dinamicheskogo monitoringa detey s bronkhial'noy astмой tyazhelogo persistiruyushchego nekontroliruyemogo techeniya/ L.S. Namazova-Baranova, Ye.A. Vishnova, Ye.A. Dobrynina [i dr.]// *Pediatricheskaya farmakologiya.*- 2016.- Т.13.- №6.- С. 554-559.
7. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma/ Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. [et al.]// *Eur. Respir. J.*- 2014.- Vol.- 43(2).- P. 343-73.
8. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience/ B. E Chipps, B. Lanier, H. Milgrom[et al.]// *J Allergy ClinImmunol.*- 2017.- Vol. 139 (5). P. 1431-1444.
9. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. Agache I, Akdis CA, Akdis M. [et al.]// *Allergy.*- 2021.- Vol. 76(1).- P.14-44.
10. Sura M.V. Optimizatsiya podkhodov k oplate lekarstvennoy terapii s primeneniym genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov i selektivnykh immunodepressantov za schet sredstv sistemy OMS v usloviyakh dnevnogo statsionara na regional'nom urovne/ M.V. Sura, T.V. Boyarskaya, Ye.V. Derkach// *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor.*- 2021. № 3 (43).- С. 53-63.
11. Severe asthma in children: current goals and unmet needs/ A. Licari, S. Manti, E. Chiappini [et al.]// *Pediatr Allergy Immunol.*- 2020.- Vol. 31 Suppl. 24.- P. 40-42.
12. Sergiyenko D.F. Targetnaya terapiya bronkhial'noy astmy u detey: klinicheskiy opyt/ D.F. Sergiyenko, A.A. Shilova, N.A. Il'yenkova// *Farmateka.*- 2021.- Т.28.- №10.- С. 79-83.
13. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines-recommendations on the use of biological in severe asthma/ I. Agache, J. Beltran, C. Akdis[et al.]// *Allergy.*- 2020.- Vol. 75 (5).- P. 1023-1042.
14. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata KsolarR. Registratsionnyy nomer: LP-004376 ot 21.05.2021. [Instructions for medical use of the drug Xolair. Registration number: LP-004376 dated May 21, 2021. (In Russ).]
15. Treatment benefit with omalizumab in children by indicators of asthma severity/ S. J Szeffler, T. B Casale, T. Haselkorn [et al.]// *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2020.- Vol. 8 (8).- P. 2673-2680.
16. Omalizumab i modifikatsiya yestestvennogo techeniya bronkhial'noy astmy/ N.P. Knyazheskaya, E.KH. Anayev, A.S. Belevskiy [i dr.]// *Meditsinskiy sovet.*- 2021.- №16.- С. 17-25.
17. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience/ V.Guibergia, M.J. Ramhrez-Farhas, V. Purez [et al.]// *Arch Argent Pediatr.*- 2019.- Vol. 117.- №2.- P. 115-120.

18. Aeroallergen sensitization, serum IgE and eosinophilia as predictors of response to omalizumab therapy during the fall season among children with persistent asthma/ W. J. Sheehan, R. Z. Krouse, A. Calatroni [et al.]// J Allergy Clin Immunol Pract.- 2020.- Vol. 8 (9).- P. 3021-3028.
19. Kamayev A.V. Kriterii otbora pediatricheskikh patsiyentov dlya bazisnoy terapii omalizumabom kak glavnyy faktor dolgosrochnogo podderzhaniya kontrolya tyazhelyoy bronkhial'noy astmy/ A.V. Kamayev, I.V. Makarova, O.V. Trusova// Pediatriya.- 2018.- T.97.- №2.- S. 61-74.
20. Dlitel'nyy kurs terapii omalizumabom u detey s tyazhelyoy persistiruyushchey nekontroliruyemoy bronkhial'noy astmoy: otsenka rezul'tatov po dannym lokal'nogo registra/ Ye.A. Vishnova, L.S. Namazova-Baranova, Ye.A. Dobrynina [i dr.]// Pediatricheskaya farmakologiya.- 2018.- T.15.- №2.- S. 149-158.
21. Kurochkina M.V. Opyt primeneniya preparata omalizumab (ksolar) v terapii tyazhelyoy atopicheskoy nekontroliruyemoy bronkhial'noy astmy u detey v Chelyabinskoy oblasti/ M.V. Kurochkina, A.A. Batrakova// Pediatricheskiy vestnik Yuzhnogo Urala.- 2018.- №2.- S. 41-45.
22. Omalizumab: opyt primeneniya u detey s tyazhelyoy bronkhial'noy astmoy, prozhivayushchikh v Rostovskoy oblasti/ O.Ye. Semernik, A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova [i dr.]// Allergologiya i immunologiya v pediatrii.- 2019.- №3 (58).- S. 33-38.
23. Fu Z. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis/ Z. Fu, Y. Xu, C. Cai// J Asthma.- 2021.- Vol. 58 (10).- P. 1350-1358.
24. Novik G.A. Bolezn'- modifitsiruyushchaya terapiya bronkhial'noy astmy: mesto omalizumaba/ G.A. Novik, S.N. Avdeyev, YU.V. Solovkina// Pul'monologiya.- 2020.- №30 (6).- S. 822-830.
25. Exercise as medicine in multiple sclerosis-time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives/ U. Daglas, M. Langescov-Christensen, E. Stenager [et al.]// Curr Neurol Neurosci.- 2019.- Vol. 19(11).- P.88.
26. Pediatric use of omalizumab for allergic asthma/ G. Battista Pagno, R. Castagnoly, S. Arasi Chiappini [et al.]// Expert Opin Biol Ther.- 2020.- Vol. 20 (7).- P. 695-703.

УДК 616-073.75

© Коллектив авторов, 2022

С.Ф. Нурлыгаянов¹, О.В. Верзакова¹, А.И. Габитов², И.В. Верзакова¹, А.Т. Бикмеев²
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ
 ВНУТРИГЛАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО
 ИНТЕЛЛЕКТА И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», г. Уфа

Цель исследования: оценка эффективности диагностики программного решения, определяющего опухоли глаза на снимках компьютерной томографии (КТ).

Материал и методы. В статье представлены этапы разработки программного решения, определяющего опухоли глаза на снимках КТ. Сравнивалась эффективность работы врача-рентгенолога и программного обеспечения в диагностике внутриглазных опухолей.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования разработаны этапы программного решения по диагностике внутриглазных опухолей на КТ с использованием метода сравнения гистограмм. Эффективность искусственного интеллекта составила 62,5% – врач выявил 8 снимков КТ с опухолью глаз, а программное решение – лишь 5.

Заключение. По результатам исследования выявлены недостатки метода гистограмм, которые стали причиной низкой эффективности программного решения при диагностике опухолей глаза по сравнению с эффективной работой врача-рентгенолога.

Ключевые слова: искусственный интеллект, опухоль глаза, компьютерная томография.

S.F. Nurlygayanov, O.V. Verzakova, A.I. Gabitov, I.V. Verzakova, A.T. Bikmееv
**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE DIAGNOSIS OF
 INTRAOCCULAR TUMORS USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND COMPUTED
 TOMOGRAPHY**

Purpose: development of a software solution that identifies eye tumors on computed tomography (CT) images.

Material and methods. The article provides an overview of the stages of developing a software solution that identifies eye tumors on CT scans. Comparison of the effectiveness of a radiologist and a software solution.

Results and discussion. During the study, the stages of a software solution for the diagnosis of intraocular tumors on CT using the histogram comparison method were developed, the effectiveness of artificial intelligence was 62.5%, the doctor identified 8 CT images with an eye tumor, the software solution revealed only 5.

Conclusions. According to the results of the study, the shortcomings of the histogram method were revealed, which caused the low efficiency of the software solution in the diagnosis of eye tumors, compared with the effectiveness of the radiologist.

Key words: artificial intelligence, eye tumor, computed tomography.

Системы искусственного интеллекта становятся неотъемлемой частью нашей жизни, не исключая и отрасль здравоохранения. На сегодняшний день уже существуют высокоинтеллектуальные устройства, которые могут повысить точность диагностики, прогно-

зировать течение болезни, составлять индивидуальный план лечения и реабилитации. В последние годы метод глубокого машинного обучения привлекает большое внимание специалистов. Алгоритмы глубокого обучения могут автоматически изучать представленные