

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16916>

# Возможности отечественного биосимиляра омализумаба в достижении контроля у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой: краткое сообщение

Д.С. Куличенко<sup>1</sup>, К.С. Павлова<sup>1</sup>, О.М. Курбачёва<sup>1, 2</sup>, Н.И. Ильина<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;<sup>2</sup> Российский университет медицины, Москва, Россия;<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Тяжёлая atopическая бронхиальная астма представляет собой медико-социальную проблему ввиду её распространённости, склонности к обострениям, влиянию на качество жизни и трудоспособность, а также высоких затрат на лечение. Появление среди иммунобиологических препаратов отечественного биосимиляра омализумаба делает терапию данной категории пациентов более доступной. В статье представлены результаты наблюдательного открытого проспективного клинического исследования биоаналогичного препарата омализумаба у пациентов с тяжёлой atopической бронхиальной астмой.

**Цель** — оценить эффективность и переносимость биосимиляра омализумаба отечественного производства в условиях обычной клинической практики.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 15 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 66 лет с документально подтверждённой atopической бронхиальной астмой среднетяжёлого и тяжёлого течения, не имевшие контроля на момент включения в исследование. В течение 52 недель все пациенты получали препарат Генолар (омализумаб, АО «Генериум», Россия) в дозе, рассчитанной согласно инструкции. Оценка эффективности терапии проводилась с учётом динамики симптомов, результатов заполнения опросника АСQ-5, исследования функции внешнего дыхания, пикфлоуметрии, учёта количества обострений бронхиальной астмы и использования ресурсов здравоохранения.

**Результаты.** На фоне терапии омализумабом все пациенты продемонстрировали снижение частоты ночных и дневных приступов, выраженности одышки, что позволило уменьшить объём базисной терапии и отменить приём системных глюкокортикоидов у пациентов, получавших их ранее. Через 6 месяцев отмечено улучшение контроля над симптомами бронхиальной астмы:  $\Delta$ АСQ-5 в сравнении с исходными данными составила  $-1,87$  ( $p=0,0002$ ) с тенденцией к дальнейшему улучшению показателей и к 12-му месяцу терапии достигла  $-2,18$  ( $p=0,0001$ ). Нами зарегистрировано также статистически значимое улучшение лёгочной функции (через год лечения прирост объёма форсированного выдоха за первую секунду составил  $+19,85\%$  в сравнении с исходными показателями ( $p=0,0001$ )). Ни у одного из пациентов в течение 12 месяцев терапии омализумабом не отмечено обострений бронхиальной астмы.

**Заключение.** Исследование показало, что назначение биосимиляра омализумаба пациентам с тяжёлой atopической бронхиальной астмой способствует улучшению контроля над симптомами, снижению количества обострений и объёма базисной терапии, включая отмену пероральных кортикостероидов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; БА; тяжёлая бронхиальная астма; моноклональные антитела; иммунобиологическая терапия; омализумаб; биосимиляр, Генолар.

## Как цитировать:

Куличенко Д.С., Павлова К.С., Курбачёва О.М., Ильина Н.И. Возможности отечественного биосимиляра омализумаба в достижении контроля у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой: краткое сообщение // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 1. С. 5–16.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16916>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16916>

# Potential of the domestic biosimile omalizumab in achievement of control in patients with severe asthma: short communication

Darya S. Kulichenko<sup>1</sup>, Ksenia S. Pavlova<sup>1</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>1, 2</sup>, Natalya I. Ilyna<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> National Research Center--Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Severe atopic asthma is a medical and social problem due to its prevalence, the tendency to exacerbations, the impact on the quality of life and on the work ability, and high treatment costs. The appearance biosimilar omalizumab among biologicals makes such therapy more accessible to patients. This article presents the results of an open prospective clinical study of the biosimilar omalizumab in patients with the severe atopic asthma.

**AIM:** To evaluate the efficacy and tolerability of the domestically produced biosimilar omalizumab in the real clinical practice.

**MATERIALS AND METHODS:** The study involved 15 adult patients (19–66 years) with a reliable history consistent with moderate to severe atopic asthma who hadn't have asthma control at the time of inclusion in the study. All patients received the Genolar (omalizumab, Generic JSC, Russia) for 52 weeks at the dose calculated according to the instructions. The efficacy was evaluated taking into account changes in symptom severity, improved asthma control using the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), pulmonary function tests, peak flow measurements, assessment the asthma exacerbations number and the healthcare resources use.

**RESULTS:** According to our study results, all patients demonstrated a decrease in the night and daytime attacks frequency and the shortness of breath severity due to omalizumab, which made it possible to reduce the basic therapy and refuse systemic glucocorticosteroids using in patients who previously received there. After 6 months we obtained an improvement in the asthma symptoms control:  $\Delta\text{ACQ-5} = -1.87$  ( $p = 0.0002$ ) compared to baseline with a trend towards further improvement in indicators and reached  $\Delta\text{ACQ-5} = -2.18$  ( $p = 0.0001$ ) to the 52nd week. We also obtained a statistically significant improvement in pulmonary function (after a year of treatment, the increase in forced expiratory volume in the first second was +19.85% compared to baseline,  $p = 0.0001$ ). No asthma exacerbation was registered during 12 months omalizumab treatment.

**CONCLUSION:** Our study showed that the biosimilar treatment in patients with severe atopic asthma allowed to achieve asthma control, decrease the exacerbations number and reduce the basic therapy volume, including oral-corticosteroid elimination.

**Keywords:** asthma; severe asthma; monoclonal antibodies; biologicals; omalizumab; biosimilar; Genolair.

## To cite this article:

Kulichenko DS, Pavlova KS, Kurbacheva OM, Ilyna NI. Potential of the domestic biosimile omalizumab in achievement of control in patients with severe asthma: short communication. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1)5–16. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16916>

## Список сокращений

БА — бронхиальная астма

ГИБП — генно-инженерные иммунобиологические препараты

ДДАХ — длительно действующие антихолинергические препараты

ДДБА — длительнодействующие  $\beta$ 2-агонисты

иГКС/сГКС — ингаляционные/системные глюкокортикоиды

КДБА — короткодействующие  $\beta$ 2-агонисты

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

РКИ — рандомизированные клинические исследования

ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) — опросник по контролю симптомов астмы

## ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является серьёзной проблемой для общества и медицины, поскольку представляет собой одну из ведущих причин инвалидизации и смертности среди населения. В мире уже зарегистрировано 358 млн больных БА, и к 2025 году ожидается увеличение этого числа на 100 млн [1, 2]. В России, согласно официальной статистике на конец 2022 года, зарегистрировано 1,5 млн человек, страдающих БА, однако результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что реальное количество пациентов может составлять около 10 млн человек [3–5].

Назначение стандартной ингаляционной комбинированной терапии, включающей ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) и длительно действующие  $\beta$ 2-агонисты (ДДБА), позволяет достичь контроля над симптомами БА у большинства пациентов. При недостаточной эффективности возможно добавление антагонистов лейкотриеновых препаратов и/или длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ) — М-холинолитиков [2]. При этом неконтролируемая тяжёлая БА, хотя и составляет менее 5% общего числа пациентов с БА, является основной причиной значительных экономических затрат на госпитальную и неотложную помощь в связи с частыми тяжёлыми обострениями. Лечение обострений проводится с применением системных глюкокортикоидов (сГКС), которые имеют выраженные побочные эффекты, ограничивающие их долгосрочное применение [6, 7].

В последние десятилетия проведено множество исследований, посвящённых моноклональным антителам и их биологическим эффектам. Генно-инженерные иммунобиологические препараты (ГИБП), которые ранее использовались в основном в клинических исследованиях, сегодня являются одним из передовых и эффективных методов лечения тяжёлых форм различных заболеваний [8]. Учёные продолжают исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также уже известных ГИБП с целью расширения их применения для различных патологий. Появились первые биосимилярные препараты, в том числе отечественного производства.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, подавляющее большинство пациентов с тяжёлой БА имеют атопический фенотип заболевания [9], при котором применение анти-IgE моноклональных антител является первой линией терапии ГИБП и представляется наиболее целесообразным [10, 11].

Образуя комплексы IgE–анти-IgE и снижая тем самым уровень циркулирующего свободного IgE, омализумаб препятствует его связыванию с высокоаффинными Fc $\epsilon$ R1 и низкоаффинными Fc $\epsilon$ R2 рецепторами, предотвращая высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов при стимуляции их специфическим аллергеном [12]. Посредством уменьшения экспрессии Fc $\epsilon$ R1 на дендритных клетках омализумаб может подавлять процессинг антигена (аллергена) и представление его Т-клеткам. Следовательно, это может препятствовать дифференцировке их в Th2-клетки, подавлению активации Th2-лимфоцитов и приводить к снижению продукции Th2-цитокинов. Таким образом, омализумаб может действовать на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [12].

Омализумаб уже более 15 лет используется в клинической практике в качестве дополнительной терапии при тяжёлой атопической БА [13]. К настоящему времени препарат занял прочную нишу в лечении тяжёлой атопической БА и хронической идиопатической крапивницы [13–16]. Все зарегистрированные на данный момент моноклональные антитела были разработаны зарубежными компаниями. Появление отечественных биосимиляров является перспективным направлением для решения проблем их доступности. Разработка российских ГИБП приведёт к оптимизации затрат, а также стабильности поставок препаратов.

Генолар (Генериум, Россия) — отечественный биоаналог омализумаба, разработанный в Российской Федерации. В клинических исследованиях биосимиляр показал эффективность и безопасность, сопоставимые с референтным препаратом в лечении персистирующей атопической БА тяжёлого течения [17, 18].

Проблема трансляции рандомизированных клинических исследований (РКИ) в широкую практику актуальна для всех областей медицины, поскольку пациенты, участвующие в РКИ, могут отличаться от пациентов в рутинной клинической практике. Критерии включения

и не включения в РКИ существенно ограничивают контингент участвующих пациентов по сопутствующей патологии, курению и другим триггерным факторам, оказывающим влияние на течение заболевания. В связи с этим информация, полученная в наблюдениях реальной клинической практики, имеет особый интерес и расширяет знания врачей об особенностях лечения их пациентов, прежде всего в трудных случаях.

**Цель исследования** — оценить эффективность и переносимость биоаналогичного омализумаба отечественного производства в условиях рутинной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В открытое наблюдательное одноцентровое выборочное неконтролируемое проспективное исследование включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, страдающие персистирующей атопической БА среднетяжёлого и тяжёлого течения со стажем заболевания более 2 лет и не имевшие контроля БА на момент включения в исследование: оценка по опроснику ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5)  $\geq 1,5$  балла; объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) менее 80% от должных величин. Диагноз и степень тяжести БА устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA, 2021) [1].

Предварительно у пациентов было получено устное и письменное согласие на участие в 52-недельном наблюдательном исследовании.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** подписанное информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании; мужчины и женщины любой расовой принадлежности; возраст от 18 до 75 лет; больные с историей персистирующей БА среднетяжёлого и тяжёлого течения не менее двух лет; необходимость коррекции проводимой базисной терапии IV–V ступени по GINA в связи с отсутствием контроля БА [1]; способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования; пациенты, ранее не получавшие иммунобиологическую терапию.

**Критерии не включения:** повышенная чувствительность к омализумабу; вес пациента и исходный уровень общего иммуноглобулина E (IgE), не позволяющие подобрать дозу и режим введения омализумаба согласно инструкции к препарату.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе клиники ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства (далее ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России) (Москва).

### Продолжительность исследования

Сбор и анализ полученных данных проводили с сентября 2021 по ноябрь 2023 года.

### Описание медицинского вмешательства

В рамках первого визита всем пациентам проводили оценку параметров клинико-лабораторного обследования (клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, определение уровня общего IgE в сыворотке крови), аллергологического обследования (определение специфических IgE к респираторным аллергенам в сыворотке крови, ImmunoCAP, Phadia), результатов опросника ACQ-5, исследования функции внешнего дыхания, показателей пиковой скорости выдоха. После оценки результатов обследования и при соответствии критериям включения/невключения осуществляли введение омализумаба (Генолар), при этом дозу и режим введения препарата назначали индивидуально в зависимости от веса пациента и исходного уровня общего IgE (в соответствии с инструкцией к препарату). В дальнейшем пациенты ежедневно отмечали в дневниках выраженность симптомов БА, утром и вечером фиксировали показатели пиковой скорости выдоха, потребность в дополнительных ингаляциях короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА).

Обострения БА определялись как эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке; эпизоды учащения приступов затруднения дыхания и удушья; повышенной потребности в использовании КДБА, сопровождаемые снижением пиковой скорости выдоха и ОФВ<sub>1</sub>; признаки дыхательной недостаточности (тахипноэ, тахикардия, снижение насыщения крови кислородом) и необходимости назначения сГКС не менее трёх дней подряд или не менее чем двукратного повышения объёма сГКС для пациентов, исходно находившихся на пероральных сГКС.

На контрольных визитах врач-исследователь проводил также оценку использования ресурсов здравоохранения: количество обращений за медицинской помощью (визиты к врачу, вызов бригады скорой помощи); количество госпитализаций; количество дней нетрудоспособности.

### Основной исход исследования

В качестве первичной конечной точки выбрано изменение (уменьшение) среднего балла ACQ-5.

### Дополнительные исходы исследования

В исследовании также оценивали возможность уменьшения объёма базисной терапии, включая снижение дозы сГКС; сокращение количества обострений БА и связанных с ними экстренных обращений за медицинской помощью (за 52-недельный период лечения омализумабом), а также снижение количества дней нетрудоспособности.

Анализ в подгруппах не проводился ввиду малочисленности выборки.

## Методы регистрации исходов

Все пациенты ежедневно заполняли дневники, в которых оценивали пиковую скорость выдоха, выраженность симптомов БА, потребность в медикаментах симптоматической терапии, влияние течения БА на качество жизни (нарушение сна, дневной активности и трудоспособности). На каждом оценочном визите врач проводил анализ заполненных дневников и опросников с оценкой возможности изменения (уменьшения) объёма базисной терапии, собирал данные о нежелательных явлениях; пациентам выполняли исследование функции внешнего дыхания.

## Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России, протокол № 6 от 07.04.2021.

## Статистический анализ

Ввиду небольшого процента тяжёлого течения БА в популяции и высокой стоимости омализумаба предварительный расчёт выборки не представлялся возможным.

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0. Количественные и порядковые величины представлены в виде  $M [q_{25}-q_{75}]$ , где  $M$  — медиана выборки,  $q_{25}-q_{75}$  — межквартильный размах ( $q_{25}$  — 25% квартиль,  $q_{75}$  — 75% квартиль),  $Min-Max$  — минимальные и максимальные значения. Сравнение данных опросника и ОФВ<sub>1</sub> в различных контрольных точках в пределах одного вида таргетной терапии (омализумаб) проводили с помощью критерия Фридмана с поправкой на множественность по Данну, различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Число пациентов, принявших участие в исследовании, составило 15 человек, средний возраст 49,07 [19; 66] года. Все пациенты имели подтверждённую atopическую БА среднетяжёлого и тяжёлого течения со средней продолжительностью заболевания 30,3 [1; 53] года.

Все пациенты соответствовали критериям включения. В качестве базисной терапии все участники получали высокие или средние дозы ИГКС в комбинации с ДДБА, 9 пациентов дополнительно получали антагонисты лейкотриеновых препаратов (монтелукаст), 7 — ДДАХ (тиотропия бромид), 4 — пероральные ГКС (табл. 1).

Несмотря на регулярный приём базисной терапии IV–V ступени по GINA, сохранялось неконтролируемое течение БА: ACQ-5 — 3,34 [2,20; 4,40] балла. За предшествующие 12 месяцев у всех пациентов было зарегистрировано не менее двух обострений БА, потребовавших введения сГКС курсами более трёх дней. Все пациенты

адекватно и регулярно использовали устройства для ингаляции базисной терапии.

У всех пациентов предварительно были исключены такие факторы отсутствия контроля БА, как неправильная техника использования устройства для ингаляции (препараты базисной терапии), влияние сопутствующей патологии и терапии, и подтверждена высокая приверженность лечению.

Все пациенты имели сопутствующие заболевания. У 15 пациентов зарегистрирован аллергический ринит, у 8 — хронический полипозный риносинусит (у 5 пациентов в анамнезе проводилось хирургическое лечение с последующим рецидивом роста полипов). Продолжительный стаж курения (более 10 пачка/лет) с развитием сопутствующей хронической обструктивной болезни лёгких зарегистрирован у 6/15 пациентов. Менее половины пациентов (6 человек) имели различные заболевания сердечно-сосудистой системы (в основном артериальную гипертензию и нарушение сердечного ритма), течение которых контролировалось соответствующей терапией.

В структуре сенсibilизации превалировала повышенная чувствительность к бытовым аллергенам (13; 80%), у 10 (75%) пациентов была повышена чувствительность к аллергенам пыльцы берёзы, у 7 (46%) — к эпидермальным аллергенам, у 5 (33%) — к аллергенам злаковых трав, у 3 (20%) — к аллергенам пыльцы сорных трав.

У всех участников исследования отмечалось выраженное снижение показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub> 63,15% [45,0; 78,0] от должных величин). При исследовании пикфлоуметрии выявлено снижение пиковой скорости выдоха (313 л/мин [170; 400]).

Подбор режима и дозы омализумаба проводили с учётом уровня общего IgE (в среднем IgE составил 135,3 МЕ/мл [32,35; 560,25]) и веса пациента (табл. 2).

### Основные результаты исследования

*Оценка эффективности терапии.* На фоне применения отечественного биосимиляра омализумаба все пациенты отметили значительное уменьшение выраженности симптомов БА. Уже через 1 месяц от начала терапии пациенты продемонстрировали снижение ночных и дневных приступов, уменьшение одышки, потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитических средств (ΔACQ-5 через 6 месяцев в сравнении с исходными данными составила 1,87 [1,6; 2,4],  $p=0,0002$ ; сохраняла тенденцию к дальнейшему увеличению сроков терапии и к 12-му месяцу достигла показателя 2,42 [1,8; 2,58],  $p=0,0001$ ) (рис. 1).

Отмечено статистически значимое повышение показателей функции внешнего дыхания через 6 месяцев от начала терапии омализумабом (ОФВ<sub>1</sub> 63,15% [45,67; 78,45] от должных величин,  $p=0,00003$ ) с тенденцией к последующему увеличению на протяжении всего периода наблюдения: через 3 месяца — ОФВ<sub>1</sub> 79,77% [59,76; 97,86] от должных величин, через год наблюдения — ОФВ<sub>1</sub> 83,00% [67,98; 99,67] от должных величин (рис. 2).

**Таблица 1.** Оценка используемой базисной терапии у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой бронхиальной астмой исходно и через 12 месяцев от начала терапии омализумабом

**Table 1.** Evaluation of the basic therapy used patients with moderate to severe asthma, initially and 12 months after the start of omalizumab therapy

Пациент	Сроки от начала лечения омализумабом, доза/сут		
	Исходно (до терапии)	6 мес	12 мес
№ 1	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг
	Тиотропия бромид, 5 мкг	-	-
№ 2	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг
	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг
	Метилпреднизолон, 4 мг	-	-
№ 3	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг
	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг	Монтелукаст, 10 мг
№ 4	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 320/9 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	-	-
№ 5	Флутиказона пропионат/салметерол, 500/100 мкг	Флутиказона пропионат/салметерол, 500/100 мкг	Флутиказона пропионат/салметерол, 500/100 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	-
№ 6	Будесонид/формотерол, 800/24 мкг	Будесонид/формотерол, 800/24 мкг	Будесонид/формотерол, 800/24 мкг
	Метилпреднизолон, 4 мг	-	-
№ 7	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг
	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг
	Метилпреднизолон, 4 мг	-	-
№ 8	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 320/9 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг
№ 9	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	-
№ 10	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	-
№ 11	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 320/9 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг
№ 12	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 320/9 мкг
	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг
	Метилпреднизолон, 4 мг	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг
№ 13	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 320/9 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг
№ 14	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 320/9 мкг
	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг	Тиотропия бромид, 5 мкг
№ 15	Будесонид/формотерол, 960/27 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг	Будесонид/формотерол, 640/18 мкг
	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг	Монтелукаст, 10 мг
	Тиотропия бромид, 5 мкг	-	-

**Таблица 2.** Дозы и режим введения омализумаба  
**Table 2.** Dose and regime of omalizumab administration

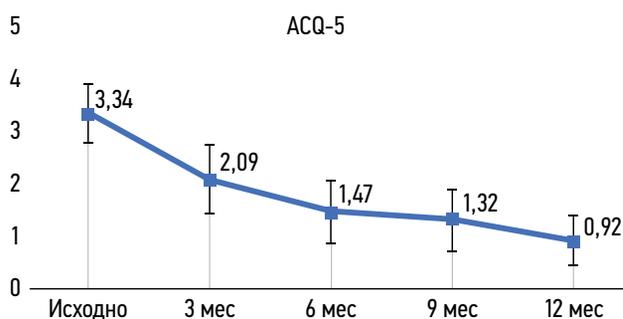
Пациенты	Доза омализумаба, мг	Режим введения
№ 1	150	1 раз в 4 нед
№ 2	600	1 раз в 2 нед
№ 3	150	1 раз в 4 нед
№ 4	300	1 раз в 4 нед
№ 5	300	1 раз в 4 нед
№ 6	150	1 раз в 4 нед
№ 7	300	1 раз в 4 нед
№ 8	300	1 раз в 4 нед
№ 9	150	1 раз в 4 нед
№ 10	300	1 раз в 4 нед
№ 11	150	1 раз в 4 нед
№ 12	450	1 раз в 4 нед
№ 13	450	1 раз в 4 нед
№ 14	300	1 раз в 4 нед
№ 15	300	1 раз в 4 нед

Учёт количества обострений БА является важным критерием в оценке эффективности терапии у пациентов с тяжёлой БА. На фоне терапии биосимиляром омализумаба в течение 52 недель отмечено снижение частоты обострений. Ни у одного из пациентов в течение 12 месяцев лечения биоаналогом омализумаба не отмечалось обострений БА, потребовавших применения сГКС курсом более 3 дней.

*Оценка объёма применяемой противоастматической базисной терапии.* У пациентов на фоне инициации терапии омализумабом через 3 месяца оценивалась возможность уменьшения объёма базисной терапии, в первую очередь снижения дозы и отмены сГКС. У всех 4 пациентов, получавших пероральные сГКС, на фоне терапии биоаналогом омализумаба по индивидуальной схеме в зависимости от исходной дозы и при условии сохранения контроля над симптомами БА удалось снизить дозы сГКС вплоть до полной отмены. Через 6 месяцев у 4 пациентов удалось уйти от дополнительного контролирующего препарата (тиотропия бромид и/или монтелукаст), через год наблюдения — ещё у 4 снизить объём базисной терапии благодаря отмене препаратов ДДАХ (см. табл. 1).

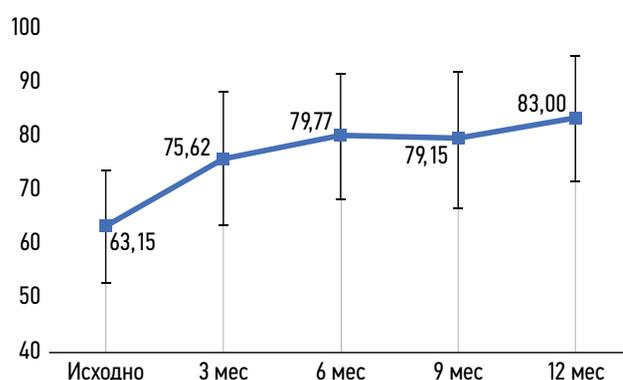
### Дополнительные результаты исследования

*Оценка использования ресурсов здравоохранения.* В связи с улучшенным контролем над симптомами БА пациенты не имели необходимости внепланового обращения за медицинской помощью по поводу БА, не нуждались в вызовах бригад скорой медицинской помощи и госпитализациях по поводу обострений БА. В связи с отсутствием обострений не отмечено пропуска дней



**Рис. 1.** Динамика контроля бронхиальной астмы на фоне терапии омализумабом на контрольных визитах, оценённая с помощью опросника Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), балл.

**Fig. 1.** Dynamics of asthma control during omalizumab therapy at follow-up visits assessed using Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), score.



**Рис. 2.** Динамика контроля бронхиальной астмы на фоне терапии омализумабом на контрольных визитах, оценённая с помощью объёма форсированного выдоха за первую секунду, % от должных величин.

**Fig. 2.** Dynamics of asthma control during omalizumab therapy at follow-up visits assessed using forced expiratory volume in 1st second (FEV1), % of predicted normal value.

на рабочем месте. Таким образом, можно предположить, что назначение биосимиляра омализумаба пациентам с тяжёлой БА потенциально приводит к снижению экономических расходов не только за счёт прямых (связанных с госпитализациями и оказанием неотложной помощи), но и не прямых затрат (ввиду отсутствия необходимости оплаты листов нетрудоспособности и сохранения рабочего времени на производстве).

### Нежелательные явления

На протяжении всего периода наблюдения (429 инъекций) ни у одного из пациентов не отмечено нежелательных реакций, связанных с введением препарата, что свидетельствовало о хорошем профиле безопасности биоаналогичного омализумаба.

Отдельного внимания заслуживают два особенно важных аспекта — перспектива отмены сГКС на фоне терапии омализумабом и возможность достижения контроля над симптомами БА у курящих пациентов. В качестве иллюстрации предлагаем описание двух клинических случаев.

## Клинический случай 1

*О пациенте.* Пациент О., 43 года, жалобы на приступы затруднённого дыхания, одышку при незначительной физической нагрузке, свистящее дыхание, кашель с трудноотделяемой мокротой, заложенность носа.

*Из анамнеза.* Страдает БА с 7 лет (с 1985 года); при аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к аллергенам домашней пыли, эпидермальным аллергенам (в доме на тот момент проживала кошка). В качестве базисной терапии получал недокромил натрия; проведены три курса аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами домашней пыли, а также элиминационные мероприятия с хорошим эффектом — достигнута стойкая ремиссия БА. С 2014 года пациент отметил возобновление симптомов с тенденцией к быстрому прогрессирующему утяжелению проявлений и частым обострениям, приводящим к назначению сГКС. В качестве базисной терапии получал высокие дозы иГКС в комбинации с ДДБА. В 2015 году выявлен полипозный риносинусит (пансинусит). С 2015 года присоединились частые пневмонии, бронхиты, на фоне которых развивались обострения БА. В 2015 году неоднократно обращался в скорую медицинскую помощь, имел две госпитализации по поводу обострения БА, трёхкратно перенёс рентгенологически подтверждённые острые внебольничные пневмонии с различной локализацией. В последующие годы количество обращений в скорую медицинскую помощь и ежегодных обострений БА прогрессивно увеличилось. В 2019 году в течение 6 месяцев проходил лечение и наблюдение у фтизиатра, диагноз туберкулёза не подтверждён. Лечение включало курсы пероральных сГКС. В 2020 году к базисной терапии флутиказоном/салметеролом по 1000/100 мкг/сут соответственно добавлен монтелукаст в дозе 10 мг/сут с незначительным улучшением течения БА. В дальнейшем в связи с отсутствием контроля изменена терапия на будесонид/формотерол по 960/27 мкг/сут, тиотропия бромид по 5 мкг/сут, метилпреднизолон по 4 мг/сут, при этом вышеуказанные жалобы сохранялись. Несмотря на проводимую терапию, за предшествующие 12 месяцев пациент перенёс два тяжёлых обострения БА, потребовавших госпитализации и проведения инфузионной терапии сГКС; по причине нетрудоспособности пациент не посещал работу в течение 34 дней (за 12 месяцев).

При обследовании в ноябре 2021 года: эозинофилия периферической крови (450 кл./мкл, или 6,4%); нарушение лёгочной вентиляции по смешанному типу с выраженной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> 1,86 л, 59% от должных величин); жизненная ёмкость лёгких 2,85 л (72% от должных величин); форсированная жизненная ёмкость лёгких 2,29 л (60% от должных величин); индекс Тиффно 82% (отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной ёмкости лёгких). Тест на обратимость бронхиальной обструкции положительный (прирост ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции 400 мкг сальбутамола составил +12,6%, +234 мл). АСQ-5 2,6 балла (исключены ошибки использования ингалятора; приверженность к терапии высокая).

При аллергологическом обследовании (определение уровня специфических IgE, ImmunoCAP, Phadia) подтверждена сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам: клещ *Dermatophagoides farinae* 2,6 KUa/l (2-й класс реакции, кл.р.), клещ *Dermatofogoides pteronyssinus* — 4,1 KUa/l (2 кл.р.), кошка — 62,7 KUa/l (4 кл.р.), собака — 12 KUa/l (3 кл.р.); уровень общего IgE 73 МЕ/мл.

*Диагноз.* Пациенту выставлен клинический диагноз: «Бронхиальная астма, смешанная форма (атопическая и неаллергическая), тяжёлого течения, ГКС-зависимая, неконтролируемая. Хроническая дыхательная недостаточность 0–I степени. Аллергический ринит, персистирующий, течение средней тяжести. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам. Рецидивирующий полипозный риносинусит».

*Лечение и дальнейшее наблюдение.* Отсутствие контроля над симптомами БА на фоне приёма высоких доз иГКС/ДДБА, тиотропия бромида и постоянного приёма сГКС послужило основанием для подключения таргетной терапии — омализумаба в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели. На фоне терапии уже через месяц пациент отметил значительное улучшение самочувствия: уменьшились одышка, кашель и частота приступов затруднённого дыхания, что подтверждалось результатами функционального обследования; данная тенденция сохранялась при продолжении терапии, что позволило приступить к снижению дозы сГКС. При мониторинге состояния пациента через 6 месяцев от начала терапии отмечалось улучшение показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub> 2,57 л, 81% от должных величин), контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке, в связи с чем пациент возобновил занятия спортом — бег на дистанцию 4–5 км (без признаков одышки, кашля или приступов затруднённого дыхания). В период последующего наблюдения в течение 52 недель отмечалось дальнейшее улучшение лёгочной функции (ОФВ<sub>1</sub> 3,04 л, 96,1% от должных величин), сохранялся достигнутый ранее контроль над симптомами БА, не отмечено ни одного обострения БА, соответственно, пациент не имел ни одного дня, пропущенного на работе по болезни в течение года.

Возможность снижения дозы пероральных сГКС вплоть до полной отмены является грандиозным эффектом, который ранее был подтверждён в РКИ для некоторых других ГИБП, но не изучался в отношении омализумаба. В нашем клиническом исследовании ещё у 2 пациентов, ранее получавших пероральные сГКС в качестве базисной терапии, на фоне назначения биоаналога омализумаба также удалось постепенно снизить дозу сГКС до полной отмены при сохранении контроля БА.

## Клинический случай 2

*О пациенте.* Пациентка К., 63 года. С 1987 года наблюдается в клинике Института иммунологии с диагнозом «Бронхиальная астма, смешанная форма, тяжёлого течения, неконтролируемая. Хронический обструктивный

бронхит. Хроническая дыхательная недостаточность I степени. Аллергический ринит, персистирующий, течение средней тяжести. Сенсibilизация к бытовым аллергенам».

*Из анамнеза.* На фоне терапии 4-й степени (высокие дозы иГКС/ДДБА, ДДАХ) сохранялись низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> (0,85 л; 46,4%); персистировали такие симптомы, как одышка, приступы затруднённого дыхания, ночные пробуждения от приступов астмы; отмечалась высокая потребность в КДБА (6 раз в сутки); ежеквартальные госпитализации по поводу обострения БА с применением курсов сГКС длительностью более 10 дней. Учитывая наличие высокой степени сенсibilизации к бытовым аллергенам, атопический генез заболевания признан доминантным. В связи с этим в 2016 году кандидатура пациентки рассматривалась для участия в РКИ, где предполагалась оценка эффективности и безопасности омализумаба. Усугубляющим фактором в истории заболевания пациентки был длительный стаж курения (индекс курения 45 пачка/лет), что являлось критерием невключения в РКИ.

*Лечение и дальнейшее наблюдение.* В ноябре 2021 года в рамках рутинной клинической практики пациентке назначен биоаналог омализумаба в дозе 150 мг подкожно в режиме 1 раз в 4 недели (в соответствии с исходным уровнем общего IgE 75 МЕ/мл и весом 75 кг). Через 6 месяцев от начала лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: уменьшились одышка и частота приступов затруднённого дыхания, улучшилось носовое дыхание. При мониторинговании состояния пациентки через 6 и 12 месяцев от начала терапии отмечались улучшение контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение лёгочной функции (ОФВ<sub>1</sub> 1,32 л, 72,2% от должных величин). За время наблюдения не отмечено ни одного обострения БА, которое потребовало бы назначения сГКС. К сожалению, до настоящего времени пациентка продолжает курить, но в данном случае этот фактор не является критичным для искажения эффекта омализумаба. Таким образом, данный случай демонстрирует возможность достижения контроля у пациента с атопической тяжёлой БА вне зависимости от статуса курения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

На фоне лечения Геноларом у всех пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой атопической БА, включённых в исследование, удалось достичь контроля над симптомами БА, что также отразилось на улучшении лёгочной функции (увеличение ОФВ<sub>1</sub>) и снижении числа клинически значимых обострений БА. Снижение количества обострений является наиболее значимым эффектом, поскольку лечение тяжёлых обострений проводится в условиях стационара, нередко в условиях реанимационных подразделений. В конечном итоге, терапия, приводящая к снижению числа обострений БА, является мерой, сберегающей

ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности. Положительные результаты в улучшении состояния пациентов и лёгочной функции позволили уменьшить объём базисной терапии без потери контроля БА, что было особенно ценным для пациентов, ранее регулярно получавших пероральные сГКС. За весь 52-недельный период наблюдения ни у одного из пациентов мы не отметили нежелательных реакций на применение биоаналога омализумаба, что свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата.

### Обсуждение основного результата исследования

В целом результаты нашего несравнительного клинического исследования в рутинной практике подтверждают данные по эффективности и безопасности омализумаба, полученные в предыдущих РКИ.

К настоящему времени проведён ряд масштабных РКИ, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность оригинального препарата омализумаба у пациентов с тяжёлой неконтролируемой атопической БА. Эффективность была определена ранее как снижение числа, продолжительности и тяжести клинически значимых обострений БА, уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни и снижение объёма базисной ингаляционной терапии [13–16, 19]. Проведённый J. Bousquet и соавт. [19] анализ пяти плацебоконтролируемых и двух открытых исследований применения омализумаба при тяжёлой БА выявил значимое и статистически достоверное снижение частоты обострений БА (на 38%;  $p < 0,0001$ ) и общего количества экстренных обращений к врачам в связи с БА (на 47%;  $p < 0,0001$ ).

Гипотеза неуступающей эффективности отечественного биологического аналога омализумаба Генолар перед оригинальным препаратом Ксолар (Новартис Фарма АГ, Швейцария) проверена в сравнительном рандомизированном клиническом исследовании III фазы, где оба препарата продемонстрировали сопоставимые результаты эффективности и безопасности. Биоаналог омализумаба в данном исследовании оказал положительное влияние на функцию лёгких, при этом выявленное улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub> и пиковой скорости выдоха коррелировало с одновременным улучшением состояния, оценённым врачом по глобальной системе оценки эффективности лечения GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness) [17].

РКИ и систематические обзоры, анализирующие полученные в этих исследованиях данные, являются основой доказательной медицины, обеспечивая независимую оценку эффективности и безопасности какого-либо лекарственного средства или метода лечения. При этом следует отметить, что РКИ имеют в своей основе ряд жёстких критериев включения и невключения пациентов, а также ограниченный срок наблюдения, обусловленный протоколом исследования. В рутинной клинической практике популяции пациентов гетерогенны как по статусу основного заболевания, так и наличием сопутствующей патологии,

что может быть упущено при проведении РКИ в «идеальных» условиях. Наблюдательные исследования позволяют включать пациентов с менее жёсткими критериями и таким образом либо подтверждать результаты, полученные в РКИ, но уже в других условиях и на расширенном контингенте пациентов, либо, наоборот, лимитировать эти данные определёнными факторами, сужающими область терапевтического эффекта препарата. Так, например, статус курения (индекс курения более 10 пачка/лет) является одним из основных критериев невключения в подавляющее большинство исследований по изучению эффективности различных классов препаратов, применяемых для лечения БА. При этом надо отметить, что распространённость курения среди пациентов, страдающих БА, сохраняется такая же высокая, как и в общей популяции, и достигает 20–30%. БА у курильщиков можно выделить в отдельный фенотип — сочетание хронической обструктивной болезни лёгких и астмы, характеризующееся ежедневным кашлем с вязкой мокротой, уменьшением резервных дыхательных объёмов, плохим ответом на бронхолитические средства, частыми бронхитами и пневмонией, которые, в свою очередь, провоцируют обострение астмы.

В наше открытое наблюдательное исследование было включено несколько нынешних или бывших курильщиков со стажем курения более 10 лет. Назначение биосимиляра омализумаба позволило достичь контроля БА у наших пациентов вне зависимости от статуса курения.

Вторым важным результатом, достигнутым в нашем наблюдательном исследовании на фоне применения омализумаба, стала возможность отмены пероральных сГКС у пациентов, принимавших их ранее в качестве регулярной терапии. Системные ГКС обладают универсальным противовоспалительным действием, активно подавляют эозинофильное воспаление, при этом характеризуются широким спектром различных побочных эффектов. Учитывая, что пациенты с тяжёлой БА зачастую имеют те или иные сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, язвенная болезнь), приём сГКС негативным образом может влиять на течение этих патологий. Ранее в РКИ стероидсберегающий эффект в отношении омализумаба не изучался, но был выявлен для некоторых других ГИБП.

### Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является малая выборка пациентов. В связи с тем, что при планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования. Небольшое количество участников исследования обусловлено, с одной стороны, невысоким процентом пациентов с тяжёлым течением атопической БА и неэффективностью стандартной базисной терапии, с другой — высокой стоимостью ГИБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов нашего открытого наблюдательного несравнительного исследования в реальной практике у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой, неадекватно контролируемой атопической БА, несмотря на высокие дозы иГКС и ДДБА, а также дополнительных контролеров, назначение отечественного биосимиляра омализумаба привело к снижению частоты клинически значимых обострений БА и обращений за неотложной помощью. Назначение препарата привело к стойкому достижению контроля над симптомами БА, улучшению показателей спирометрии. Пациенты отметили снижение частоты дневных и ночных приступов удушья, а также потребности в препаратах симптоматической терапии, что позволило уменьшить объём базисной терапии, включая отмену пероральных кортикостероидов.

В ходе нашего исследования не отмечено нежелательных явлений при применении отечественного биосимиляра, что согласуется с литературными и клиническими данными по его применению при БА и свидетельствует о высоком профиле безопасности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование и подготовка статьи проведены при поддержке АО «Генериум».

**Конфликт интересов.** Результаты данной работы частично опубликованы ранее (Куличенко Д.С., Павлова К.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 4. С. 15–23. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23).

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.И. Ильина, О.М. Курбачева — концепция и дизайн исследования; Д.С. Куличенко — сбор и обработка материала; Д.С. Куличенко, К.С. Павлова — статистическая обработка, написание текста; О.М. Курбачева, К.С. Павлова — редактирование текста статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was supported by Generium.

**Competing interests.** The results of this work were partially published earlier (Kulichenko D.S., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Ilyina N.I. Personalised targeted therapy of atopic bronchial asthma of moderate and severe course in Russia. *Meditinskii sovet*. 2022;16(4):15–23. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23).

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.I. Ilyina, O.M. Kurbacheva — study concept and design; D.S. Kulichenko, K.S. Pavlova — data collection and processing; D.S. Kulichenko — statistical analysis, writing the text; O.M. Kurbacheva, K.S. Pavlova — editing the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma [Интернет]. Global strategy for asthma management and prevention [2021 Nov 1]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Дата обращения: 15.01.2024.
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, 2021. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359>. Дата обращения: 15.01.2024.
3. Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. Здравоохранение. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Дата обращения: 15.01.2024.
4. Сыров В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016. Т. 46, № 3. С. 20–33. doi: 10.24411/2500-11752016-00017
5. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжёлой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 3 С. 341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
6. Кравченко Н.Ю., Бобков А.П., Французевич Л.Я., и др. Первые результаты наблюдательного исследования (регистр) у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в 57 регионах РФ // Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента: сборник научных трудов. Москва: Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, 2021. С. 227–241.
7. Pfaller B., José Yepes-Núñez J., Agache I., et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper // Allergy. 2021. Vol. 76, N 1. P. 71–89. doi: 10.1111/all.14282
8. Agache I., Beltran J., Akdis C., et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines: Recommendations on the use of biologicals in severe asthma // Allergy. 2020. Vol. 75, N 5. P. 1023–1042. doi: 10.1111/all.14221
9. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Лешенкова Е.В. Тяжёлая бронхиальная астма // Медицинский совет. 2014. Т. 16. С. 18–23. EDN: SWKYBJ
10. Holgate S., Casale T., Wenzel S., et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation // J Allergy Clin Immunol. 2005. Vol. 115, N 3. P. 459–65. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053
11. Ishizaka K., Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity // J Immunol. 1967. Vol. 99, N 6. P. 1187–1198.
12. Beck L.A., Marcotte G.V., Macglashan D., et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc epsilon RI expression and function // J Allergy Clin Immunol. 2004. Vol. 114, N 3. P. 527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032
13. Humbert M., Beasley R., Ayres J., et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // Allergy. 2005. Vol. 60, N 3. P. 309–316. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
14. Alvares L., Kumar P., Muthukumar M., et al. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma // Value Health. 2017. Vol. 20, N 9. P. A652–653. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.1530
15. MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B., et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. Expert Rev // Clin Immunol. 2019. Vol. 15, N 5. P. 553–569. doi: 10.1080/1744666X.2019.1574571
16. Chipps B.E., Lanier B., Milgrom H., et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139, N 5. P. 1431–1444. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.002
17. Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 6. С. 782–796. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796
18. Куличенко Д.С., Павлова К.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжёлого и тяжёлого течения в России // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 4. С. 15–23. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23
19. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N., et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // Allergy 2005. Vol. 60, N 3. P. 302–308. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma [Internet]. *Global strategy for asthma management and prevention* [2021 Nov 1]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed: 15.01.2024.
2. Clinical guidelines. *Bronchial asthma*. Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, Union of Paediatricians of Russia; 2021. (In Russ). Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359>. Accessed: 15.01.2024.
3. Federal State Statistics Service [Internet]. *Zdravookhranenie*. (In Russ). Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Accessed: 15.01.2024.
4. Syrov VV. Ideas about the epidemiology and possibilities of preventing bronchial asthma at the present stage. *Allergol Immunol Pediatr*. 2016;46(3):20–33. doi: 10.24411/2500-11752016-00017
5. Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkov KV et al. Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation. *Pulmonology*. 2018;28(3):341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
6. Kravchenko NYu, Bobkov AP, Frantuzevich LYa, et al. *First results of an observational study (registry) in patients with severe bronchial asthma in 57 regions of the Russian Federation*. In: Proceedings of the Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management: Collection of scientific papers. Moscow: Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Health Department; 2021. P. 227–241.

7. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71–89. doi: 10.1111/all.14282
8. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines: Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023–1042. doi: 10.1111/all.14221
9. Emelyanov AV, Sergeeva GR, Leshenkova EV. Bronchial asthma. Alone with the doctor. *Meditsinskii sovet*. 2014;(16):18–23. EDN: SWKYBJ
10. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):459–465. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053
11. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99(6):1187–1198.
12. Beck LA, Marcotte GV, Macglashan D, et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc epsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032
13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–316. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
14. Alvares L, Kumar P, Muthukumar M, et al. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma. *Value Health*. 2017;20(9):A652–653. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.1530
15. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, et al. Short- and long- term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553–569. doi: 10.1080/1744666X.2019.1574571
16. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1431–1444. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.002
17. Nenashva NM, Aver'yanov AV, Il'ina NI, et al. Comparative study of biosimilar Genolar clinical efficacy on the randomized phase III study results. *Pul'monologiya*. 2020;30(6):782–796. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796
18. Kulichenko DS, Pavlova KS, Kurbacheva OM, Ilyina NI. Personalized targeted therapy for moderate and severe atopic bronchial asthma. *Meditsinskii sovet*. 2022;16(4):15–23. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23
19. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302–308. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x

## ОБ АВТОРАХ

### \* Куличенко Дарья Семеновна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: 0000-0002-7375-1759;

eLibrary SPIN-код: 2036-0430;

e-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru

### Павлова Ксения Сергеевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-4164-4094;

eLibrary SPIN: 7593-0838;

e-mail: ksenimedical@gmail.com

### Курбачёва Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3250-0694;

eLibrary SPIN: 5698-6436;

e-mail: kurbacheva@gmail.com

### Ильина Наталья Ивановна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-3556-969X;

eLibrary SPIN: 6715-5650;

e-mail: instimmun@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Darya S. Kulichenko, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-7375-1759;

eLibrary SPIN-код: 2036-0430;

e-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru

### Ksenia S. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-4164-4094;

eLibrary SPIN: 7593-0838;

e-mail: ksenimedical@gmail.com

### Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-3250-0694;

eLibrary SPIN: 5698-6436;

e-mail: kurbacheva@gmail.com

### Natalia I. Ilyina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-3556-969X;

eLibrary SPIN: 6715-5650;

e-mail: instimmun@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author