

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Стерхова Е.В.<sup>1</sup>, Кузьминых А.Д.<sup>1</sup>, Наумова Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, e-mail: Aleksandra-khardina@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, e-mail: nta64@yandex.ru

В ходе данной работы были проанализированы эпидемиологические показатели заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы у детей и подростков в Удмуртской Республике за период с 2016 по 2022 г. По данным статистического анализа к 2022 г. распространенность бронхиальной астмы среди детей и подростков несколько возросла, тогда как заболеваемость незначительно снизилась, что не противоречит статистическим данным по Российской Федерации. С целью анализа эффективности таргетной терапии в лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей и подростков были обследованы пациенты в возрасте до 18 лет, получавшие генно-инженерную терапию одним из препаратов (омализумаб, дупилумаб или меполизумаб) в условиях Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики г. Ижевска не менее года. Все пациенты имели атопический вариант бронхиальной астмы, тяжелое течение заболевания и недостаточный ее контроль глюкокортикостероидами в монотерапии либо в сочетании с бета-агонистами длительного действия; общий сывороточный иммуноглобулин Е у детей значительно превышал возрастные нормы. Для оценки контроля над бронхиальной астмой исследуемым были предложены опросники по контролю над астмой: Asthma Control Test и Childhood Asthma Control Test. Выявлено, что лечение биологическими препаратами дает видимый эффект. Так, у половины пациентов был достигнут полный контроль над бронхиальной астмой, а треть пациентов достигла частичного контроля над заболеванием. Эффективность терапии биологическими препаратами также подтвердилась достоверным увеличением дыхательных объемов при спирометрии. Доля детей с нормальными и высокими показателями жизненной емкости легких, пиковой скорости выдоха и показателем экспираторного потока на уровне средних и мелких бронхов достоверно возросла. После проведения биологической терапии тяжелые нарушения вентиляционной функции не были зарегистрированы. Полученные результаты указывают на эффективность данного вида терапии в улучшении качества жизни и функции дыхания у пациентов.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, тяжелое течение, биологическая терапия, контроль астмы, дыхательные объемы.

## EFFECTIVENESS OF GENE-ENGINEERING THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE UDMURT REPUBLIC

Sterkhova E.V.<sup>1</sup>, Kuzminykh A.D.<sup>1</sup>, Naumova T.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Izhevsk, e-mail: Aleksandra-khardina@yandex.ru;

<sup>2</sup>Udmurt State University, Izhevsk, e-mail: nta64@yandex.ru

In this study, epidemiological indicators of morbidity and prevalence of bronchial asthma in children and adolescents in the Udmurt Republic from 2016 to 2022 were analyzed. According to statistical analysis, by 2022, the prevalence of bronchial asthma among children and adolescents slightly increased, while the morbidity slightly decreased, which is consistent with statistical data for the Russian Federation. To analyze the effectiveness of targeted therapy in treating severe bronchial asthma in children and adolescents, patients under 18 years old who received gene-engineering therapy with one of the drugs (Omalizumab, Dupilumab, or Mepolizumab) at the "Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic" in Izhevsk for at least one year were examined. All patients had the atopic variant of bronchial asthma, severe disease progression, and insufficient control with glucocorticosteroids in monotherapy or in combination with long-acting beta-agonists; their total serum immunoglobulin E levels significantly exceeded age norms. To assess asthma control, the subjects were offered the Asthma Control Test and the Childhood Asthma Control Test questionnaires. It was found that treatment with biological drugs has a visible effect, with half of the patients achieving full control of bronchial asthma and a third achieving partial control of the disease. The effectiveness of biological therapy was also confirmed by a significant increase in respiratory volumes during spirometry. The proportion of children with normal and high vital capacity, peak expiratory flow, and expiratory flow rate at the level of medium and small bronchi significantly increased. Severe ventilation function disorders were not registered after biological therapy.

**The results indicate the effectiveness of this type of therapy in improving the quality of life and respiratory function in patients.**

Keywords: children, bronchial asthma, severe course, biological therapy, asthma control, lung volumes.

Бронхиальная астма (БА) – самое распространенное хроническое заболевание в мире, как среди взрослых, так и среди детей [1]. Во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости БА у детей, в том числе у детей раннего возраста. К сожалению, увеличивается и число пациентов с более тяжелым течением этой патологии. В связи с этим в современном мире основное внимание специалистов сосредоточено на поиске новых методов лечения БА [2]. Особую сложность представляют пациенты с тяжелой и среднетяжелой БА, которая не контролируется рекомендуемыми ступенями лечения, требует высоких доз ингаляционных и системных глюкокортикостероидов [1, 2].

Одним из эффективных методов лечения данной группы пациентов является таргетная (патогенетическая) терапия. В настоящее время используется биологическая терапия (омализумаб, дупилумаб, меполизумаб), которая приводит к ослаблению симптомов заболевания, увеличению показателей функции внешнего дыхания, снижению потребности в использовании бронхолитиков, повышению качества жизни, снижает риск развития обострений и госпитализаций [3].

В статье представлены результаты собственного наблюдения детей с тяжелой неконтролируемой БА, получающих биологическую терапию.

Цель исследования: изучить эпидемиологию БА у детей и подростков Удмуртской Республики и оценить эффективность биологической терапии при тяжелом течении заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Были проанализированы эпидемиологические показатели заболеваемости и распространенности БА у детей и подростков в Удмуртской Республике (УР) в период с 2016 по 2022 г. Для этого использовались данные официальных статистических отчетов медицинских организаций (формы федеральных статистических наблюдений № 12, 14, 19), показатели сравнивали с официальными статистическими данными по Российской Федерации.

Основным объектом исследования стали 36 детей в возрасте от 7 до 18 лет с тяжелой БА, получавших генно-инженерную терапию омализумабом, дупилумабом или меполизумабом в условиях пульмонологического отделения БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска продолжительностью не менее года. Диагноз БА всем пациентам был поставлен в соответствии с клиническими рекомендациями. Определение степени тяжести и уровня контроля БА проводилось в соответствии с общепринятыми классификациями.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: возраст до 18 лет, атопический вариант и тяжелое течение БА, недостаточный ее контроль на фоне применения высоких доз глюкокортикостероидов в качестве монотерапии или в сочетании с бета-агонистами длительного действия, общий сывороточный IgE в пределах от 30 до 1500 МЕ/мл.

У всех детей были изучены следующие параметры: пол, возраст, сопутствующая атопическая патология, наследственная предрасположенность к атопии, дебют заболевания, длительность заболевания до назначения биологической терапии, показатели дыхательных объемов по спирограмме до лечения и на фоне терапии биологическими препаратами.

Для оценки контроля над БА исследуемым были предложены опросники по контролю над астмой Asthma Control Test (ACT) и Childhood Asthma Control Test (ACQ-5).

Обработка результатов проводилась методами вариационной статистики. Достоверность различий количественных показателей определяли с помощью критерия Стьюдента для сравнения независимых выборок при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как известно, эпидемиологические показатели по БА в нашей стране, как и во всем мире, неуклонно растут. Данные исследований, проводимых по единой методике с применением количественных критериев диагностики, свидетельствуют о том, что в России от 5 до 20% детей страдают БА, однако официальные показатели значительно ниже (от 1,1 до 7,3% в разных регионах нашей страны) [4].

Статистический анализ за период с 2016 по 2022 годы показал, что распространенность БА в УР среди детей в возрасте от 0 до 14 лет увеличилась с 1,22% до 1,43%. У подростков от 15 до 18 лет этот показатель также незначительно вырос – с 2,27% до 2,74%. Максимально высокий показатель заболеваемости БА у детей до 14 лет был зарегистрирован в 2016 году, он составил 0,25%, а в 2022 году этот показатель снизился до 0,19%. Среди подростков от 15 до 18 лет показатель заболеваемости БА практически не изменился и к концу 2022 года составил 0,20%.

Среди 36 обследуемых детей с тяжелым течением БА, получавших генно-инженерные препараты, было 19 (53%) девочек, 17 (47%) мальчиков, что указывает на равноценность гендерного состава пациентов, причем наибольшую долю среди них составили дети школьного возраста – от 7 до 14 лет (21 человек (58,3%)).

У 16 детей БА дебютировала в возрасте до 4 лет, что соответствует 44,4%. У 13 пациентов (36,1%) БА впервые была выявлена в возрастном интервале от 5 до 9 лет. У 7 детей (19,4%) начало БА было зарегистрировано в возрасте старше 9 лет.

26 детей (72%) имели отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям среди близких родственников. Среди атопической патологии у родственников обследуемых

детей встречались: аллергический ринит, поллиноз, пищевая и лекарственная аллергия, дерматит, БА.

Авторы провели анализ сопутствующей atopической патологии у этих пациентов: круглогодичный и сезонный аллергический ринит наблюдался у 18 исследуемых (50,0%), atopический дерматит – у 14 детей (38,8%), у 12 пациентов (33,3%) имела аллергия на лекарственные препараты и пищевые продукты, эпидермальная и клещевая аллергия была диагностирована у 11 человек (30,5%), аллергия на бытовые аллергены – у 8 (22,2%).

У большинства детей (28 человек (77,7%)) основным провоцирующим фактором, инициирующим обострение БА, являлись различные респираторные инфекции дыхательных путей; контакт с аллергеном был триггером у 15 детей (41,6%), а физическая нагрузка провоцировала обострение БА у 5 детей (13,8%). Лишь 2 детей (5,5%) связывали возникновение обострений с нерегулярным приемом препаратов для базисного лечения.

Все обследованные дети имели поливалентную сенсibilизацию, что подтверждалось лабораторными исследованиями (специфические IgE и скарификационные пробы). У всех исследуемых детей было зарегистрировано повышение уровня общего IgE в сыворотке крови, что являлось условием, обязательным для проведения биологической терапии. Средний уровень сывороточного IgE у детей составил 649 МЕ/мл.

Всем детям были проведены клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи. В полном анализе крови у детей с тяжелой БА отмечалась эозинофилия, средний показатель у всех исследуемых детей составил 8%, в других анализах отклонений выявлено не было.

В терапию БА генно-инженерные препараты детям были включены в различные временные периоды после диагностики заболевания: у 19,4% (7 человек) омализумаб был применен в лечении через 1–3 года после дебюта БА, у 61,1% (22 ребенка) – через 4–7 лет, у 19,4% (7 детей) – более чем через 7 лет.

Помимо таргетной терапии, наши пациенты получали базисное лечение, соответствующее возрасту и тяжести заболевания. Это были препараты, наиболее часто применяемые при БА: пульмикорт в виде суспензии для использования через небулайзер, его применяли 3 детей до 6 лет (8,3%), для 21 пациента (58,3%) более старшего возраста базисная терапия включала в себя использование симбикорта-турбухайлера, серетид использовали 12 человек (33,3%).

В протокол лечения тяжелой неконтролируемой БА пациентам были включены следующие биологические препараты: омализумаб – 25 человек (69,4%), 4 ребенка (11,2%) получали дупилумаб, 5 пациентам (13,8%) провели смену препарата омализумаб на дупилумаб, и 2 детям (5,6%) – на меполизумаб. Смена препарата омализумаб на дупилумаб

была произведена детям после 6 месяцев применения с недостаточным эффектом, а на препарат меполизумаб – через 12 месяцев.

Оценка контроля БА у пациентов осуществлялась при условии их высокой приверженности терапии и правильной технике ингаляций.

На фоне применения биологической терапии у наблюдаемых авторами детей значительно уменьшились проявления заболевания: отсутствие симптомов отметили 10 пациентов (27,7%), дневные симптомы (одышка, затрудненное дыхание) не более 2 раз в неделю беспокоили 21 пациента (58,3%), более 2 раз в неделю, но не более раза в день – 5 детей (13,8%). У 13 детей (36,1%) исчезли ночные симптомы. Ночные симптомы не более 2 раз в месяц остались у 19 детей (52,7%), более 2 раз в неделю, но не более раза в день – у 4 пациентов (11,1%). До инициации биологической терапии исследуемые пациенты с обострением БА поступали в стационар в среднем 6 раз в году. После начала таргетного лечения дети из изучаемой группы госпитализируются с обострениями не чаще 2 раз за год.

На фоне лечения биологическими препаратами у наших пациентов отмечалось исчезновение клинических проявлений сопутствующей аллергической патологии. Так, полное отсутствие аллергического ринита констатировано у 15 детей (83,3%), проявления атопического дерматита исчезли у 10 детей (71,4%).

Частично субъективная оценка контроля симптомов у пациентов 12–17 лет проводилась с использованием АСТ-теста. Шкала АСТ включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом, каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы – 5–25 баллов). Согласно опроснику АСТ, наличие 25 баллов свидетельствует о полном контроле БА, 20–24 балла – частично контролируемая БА, менее 20 баллов – отсутствие контроля. У детей в возрасте от 4 до 11 лет анкетирование проводилось в соответствии с опросником с-АСТ. Тест состоит из 7 вопросов, причем вопросы с 1-го по 4-й предназначены для ребенка (4-балльная оценочная шкала ответов: от 0 до 3 баллов), а вопросы 5–7 – для родителей (6-балльная шкала: от 0 до 5 баллов). Оценка 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно [1, 5].

По результатам частично субъективной оценки контроля БА с использованием АСТ-теста и опросника АСQ-5 детей, получавших биологическую терапию, были получены следующие данные: АСТ-тест показал, что у 47,2% (17 детей) был достигнут полный контроль над БА, 33,3% (12 пациентов) имели частичный контроль над заболеванием, и лишь у 19,4% (7 пациентов) контроля не было достигнуто. По результатам опросника АСQ-5 за последнюю неделю полный контроль над БА имели 50% (18 детей), 33,3% (12 пациентов) имели частичный контроль над заболеванием, и 16,7% (6 человек) не достигли уровня контроля над

БА. Сравнивая данные АСТ-теста и опросника АСQ-5, можно отметить, что большинство детей показали полный контроль над БА по результатам обоих методов оценки. Однако есть некоторые расхождения в процентном соотношении между категориями контроля заболевания, что может быть обусловлено различиями в методологии и особенностях каждого из инструментов оценки.

Наиболее информативным и объективным методом контроля за течением БА является оценка функции внешнего дыхания пациентов. До начала и спустя 6 и 12 месяцев после начала лечения биологическими препаратами всем пациентам была выполнена спирометрия. Для бронхообструкции, присущей БА, наиболее показательны изменения следующих дыхательных объемов: снижение показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>), пиковой скорости выдоха (PEF), скорости экспираторного потока на уровне 50% выдоха (MEF 50) и на уровне 25% выдоха (MEF 25), а также форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Для оценки выраженности вентиляционных нарушений используются следующие значения: нормальными и хорошими показателями считаются те, что более 80% от возрастной нормы; умеренной степенью нарушения считаются показатели от 60 до 80% от возрастной нормы, а показатели менее 60% – тяжелой степенью вентиляционных нарушений [3, 4].

Эффективность терапии биологическими препаратами подтвердилась достоверным увеличением у пациентов дыхательных объемов по данным спирометрии. Так, на фоне лечения биологическими препаратами улучшились показатели FEV<sub>1</sub>. По данным спирометрии число детей с показателями FEV<sub>1</sub> более 80% от возрастной нормы увеличилось с 20 (56%) до 28 человек (80%),  $p < 0,05$ . Число пациентов с умеренными вентиляционными нарушениями по FEV<sub>1</sub> уменьшилось с 13 до 7 человек (с 36% до 20%),  $p < 0,05$ . Наблюдаемых с тяжелыми нарушениями по FEV<sub>1</sub> до терапии было 3 человека (8%), на фоне терапии все эти пациенты показали хорошие результаты.

Увеличение пиковой скорости выдоха (PEF) у детей после терапии биологическими препаратами также свидетельствовало о положительной динамике в течении болезни. Доля пациентов с хорошими значениями PEF увеличилась с 50% (18 детей) до 77,7% (28 детей),  $p < 0,05$ . Число детей с умеренными вентиляционными нарушениями по PEF уменьшилось наполовину – с 41,6% (15 детей) до 22,2% (8 детей),  $p < 0,05$ . Пациентов с низкими показателями PEF до лечения было 8,3% (4 ребенка), на фоне лечения биологическими препаратами все дети перешли в группу с хорошим показателем.

После терапии наблюдались следующие изменения показателей дыхательных объемов на уровне бронхов среднего калибра (MEF 50%). Число детей с нормальными значениями MEF 50% увеличилось с 28% (10 детей) до 50% (18 детей),  $p < 0,05$ . У детей с умеренными

вентиляционными нарушениями данный показатель снизился с 44% (16 детей) до 34% (12 детей). Число детей с тяжелыми вентиляционными нарушениями по показателю MEF 50% также снизилось с 28% (10 детей) до 16% (6 детей),  $p < 0,05$ .

Доля детей с нормальными значениями дыхательного объема MEF 25% увеличилась с 22% (8 детей) до 48% (17 детей),  $p < 0,05$ . Число детей с умеренными вентиляционными нарушениями снизилось на 9% (3 детей). Число обследуемых с тяжелыми вентиляционными нарушениями по MEF 25% уменьшилось с 39% (14 детей) до 22% (8 пациентов),  $p < 0,05$ .

### **Заключение**

По данным статистического анализа за период с 2016 по 2022 годы распространенность и заболеваемость БА среди детей и подростков в УР остаются на высоком уровне, что сопоставимо с общероссийскими показателями. В последние годы наблюдается незначительное снижение заболеваемости БА в УР по обращаемости в медицинские учреждения.

Наибольшую долю детей, получающих биологическую терапию из-за тяжелого течения БА, составляют дети от 7 до 14 лет, причем соотношение детей по полу равнозначно. Почти у половины пациентов, находящихся на данной терапии, БА дебютировала в возрасте до 4 лет. Практически у всех детей отмечается высокий процент отягощенного семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям. Большая доля детей, вынужденных применять биологические препараты, имеет сопутствующую аллергическую патологию: круглогодичный и сезонный аллергический ринит (50,0%), атопический дерматит (38,8%), аллергия на лекарственные препараты и пищевые продукты (33,3%), эпидермальная и клещевая аллергия (30,5%), аллергия на бытовые аллергены у 8 (22,2%).

В качестве триггерных факторов обострения БА у детей отмечались респираторные инфекции дыхательных путей, контакт с аллергеном, физическая нагрузка, нерегулярный прием препаратов для базисного лечения. Все дети, получающие биологическую терапию, имели поливалентную сенсibilизацию, что подтверждалось лабораторными исследованиями (специфические IgE и скарификационные пробы).

Сравнивая данные АСТ-теста и опросника ACQ-5, можно отметить, что большинство детей, получавших биологическую терапию, показали полный контроль над БА по результатам обоих методов оценки.

У детей, получавших биологическую терапию, наблюдается значительное улучшение показателей дыхательных объемов, отражающих бронхообструкцию. Лучшие результаты достигнуты по показателям FEV<sub>1</sub>, PEF; показатели MEF 50% и MEF 25% у них также значительно улучшились.

Таким образом, полученные авторами данные свидетельствуют, что добавление биологических препаратов к базисной терапии при тяжелой БА существенно улучшает самочувствие и физические возможности пациентов, позволяет снизить объем базисной терапии, осуществлять контроль над заболеванием и уменьшает риск обострений и более тяжелого течения заболевания.

### Список литературы

1. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Союз педиатров России, Российская ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Российское респираторное общество, 2024. 193 с.
2. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Основы биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы для практических врачей // Астма и аллергия. 2019. № 3. С. 8-11.
3. Файзуллина Р.М., Санникова А.В., Шангареева З.А., Абсалямова Н.Т., Валеева Ж.А. Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей // Медицинский вестник Юга России. 2022. № 13 (2). С. 134-140.
4. Агарнов Н.М., Ильицкий А.Н., Прощаева К.И., Пошибайлова А.В., Негребецкий В.А. Заболеваемость бронхиальной астмой детей, как актуальная медико-социальная проблема // Здоровоохранение Российской Федерации. 2019. № 63 (6). С. 331-338.
5. Лещенко И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике // Пульмонология. 2019. № 29 (3). С. 346-352.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017. 160 с.
7. Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 63 (4). С. 79-83.