



С.В. Зайцева^{1, 2}, А.Ю. Томилова^{2, 3}, О.В. Зайцева¹, О.Б. Воронина², О.А. Муртазаева¹,
В.А. Мухортых², И.Н. Цымбал²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей

Автор, ответственный за переписку:

Зайцева Светлана Владимировна, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Адрес: 115409, Москва, ул. Москворечье, д. 20, **тел.:** +7 (916) 836-19-84, **e-mail:** zcv16@mail.ru

В статье представлены современные рекомендации по терапии тяжелой бронхиальной астмы (БА) у детей и возможности применения генно-инженерных биологических препаратов. Особое место отводится описанию клинической эффективности и безопасности препарата омализумаб. Учитывая высокие экономические затраты на биологическую терапию, проведен анализ эффективности препарата в реальной клинической практике с оценкой предикторов эффективности и правилами отбора пациентов для данной терапии. На примере двухлетнего опыта лечения анти-IgE-терапии БА в условиях педиатрического стационара показано, что включение препарата омализумаб в терапию детей с тяжелой, резистентной к стандартной терапии БА позволяет решить проблему контроля симптомов, отказаться от применения сверхвысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, улучшить показатели функции дыхания и существенно повысить качество жизни у 95% пациентов.

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

Для цитирования: Зайцева С.В., Томилова А.Ю., Зайцева О.В., Воронина О.Б., Муртазаева О.А., Мухортых В.А., Цымбал И.Н. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(6):460–468. doi: 10.15690/pf.v18i6.2325

Svetlana V. Zaytseva^{1, 2}, Anna U. Tomilova^{2, 3}, Olga V. Zaytseva¹, Olga B. Voronina², Olga A. Murtazaeva¹,
Valeriy A. Mukhortykh², Irina N. Tsymbal²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named by A.I. Yevdokimov, Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

² Federal Scientific Clinical Center for Children and Adolescents FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Genetically Engineered Biologic Drugs in Management of Children with Bronchial Asthma

Current article represents the modern clinical guidelines on management of severe bronchial asthma (BA) in children and practical use of genetically engineered biologic drugs. Clinical efficacy and safety of omalizumab has its special role. Efficacy analysis was carried out in real-life clinical setting (considering high economical expenses of biological treatment) to estimate effective response predictors and principles of patients selection for such therapy. Two years of anti-IgE treatment experience in inpatient pediatric department settings demonstrates that omalizumab inclusion to treatment of children with severe asthma resistant to standard therapy allows to solve asthma symptoms, to forgo high doses inhaled glucocorticosteroids, to improve lung function parameters, and to increase significantly quality of life in 95% of our patients.

Keywords: children, severe bronchial asthma, biologic therapy, genetically engineered drugs, omalizumab

For citation: Zaytseva Svetlana V., Tomilova Anna U., Zaytseva Olga V., Voronina Olga B., Murtazaeva Olga A., Mukhortykh Valeriy A., Tsymbal Irina N. Genetically Engineered Biologic Drugs in Management of Children with Bronchial Asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):460–468. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v18i6.2325

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания, которое диагностировано почти у 400 млн человек в мире. Среди них от 3 до 10% взрослых и около 2,5% детей имеют тяжелые формы заболевания [1]. Неконтролируемое персистирующее течение БА с тяжелыми обострениями, частыми госпитализациями, риском летального исхода требует значительных материальных затрат и является большой экономической проблемой здравоохранения [2]. Несмотря на применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с другими противовоспалительными препаратами, контролировать симптомы тяжелой БА достаточно сложно [1, 2]. В этом плане появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих основные механизмы воспаления в дыхательных путях и модифицирующих течение БА, является наиболее прогрессивным терапевтическим направлением в последние два десятилетия [1, 2].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ОМАЛИЗУМАБ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В Российской педиатрической практике отсчет применения биологической терапии БА начался с появления в 2007 г. препарата омализумаб, зарегистрированного для лечения детей с аллергической БА среднетяжелого и тяжелого течения, 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 [3].

За прошедшее время появились другие классы препаратов, что потребовало изменения руководящих принципов использования ГИБП в лечении БА. В 2020 г. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EAACI) опубликовала пересмотр позиционного документа по биологическим препаратам, выпущенного в 2015 г. В новый документ включены основные

вопросы по применению 5 ГИБП для терапии неконтролируемой БА (в алфавитном порядке) — бенрализумаба, дупилумаба, меполизумаба, омализумаба и реслизумаба. В педиатрической практике в России на сегодняшний день зарегистрированы только три препарата — дупилумаб, меполизумаб, омализумаб. Предпосылки использования данных препаратов в терапевтических схемах БА основаны на патогенетических механизмах развития заболевания. Действие генно-инженерных препаратов является точечным и направлено на блокирование воспаления в дыхательных путях (табл. 1) [1].

Появление новых ГИБП, с одной стороны, существенно расширило возможности терапевтического воздействия на неконтролируемую БА, с другой — поставило ряд вопросов перед клиницистами [1]. Среди них наиболее важными являются принципы отбора пациентов для терапии конкретным препаратом, выделение предикторов эффективности терапии и определение сроков ее длительности.

Согласно современным рекомендациям, выбор ГИБП определяет патогенетический механизм БА [4]. Так, пациентам с эозинофильной астмой рекомендуется использовать препараты с анти-IL-5-направленностью — бенрализумаб, меполизумаб, реслизумаб, а также с анти-IL-4, 13-направленностью — дупилумаб. [1]. Предикторами эффективности терапии при выборе данной группы препаратов будут показатели эозинофилов в мокроте или крови (более 1% эозинофилов в мокроте или ≥ 150 клеток/мл эозинофилов в периферической крови), а также уровень выдыхаемого оксида азота (≥ 20 ppb) [1].

У пациентов с фенотипом неконтролируемой атопической астмы рекомендуется отдавать предпочтение ГИБП анти-IgE-терапии — омализумабу [3–5]. В двух рандомизированных клинических исследованиях у пациентов в возрасте от 6 до 20 лет — ICATA (Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma) и PROSE (Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall exacerbations) — было показано, что лучшим предиктором ответа на омализумаб является сенсibilизация к более чем 4 группам аллергенов. У пациентов с полисенсibilизацией омализумаб способствовал стойкому контролю симптомов БА [6]. Необходимо учитывать, что уровень эозинофилов и концентрация общего иммуноглобулина E (IgE) не влияют на ответ пациента на анти-IgE-терапию и не должны быть использованы в качестве кри-

Таблица 1. Генно-инженерные препараты для терапии неконтролируемой БА
Table 1. Genetically engineered drugs in management of uncontrolled BA

Препарат МНН	Механизм действия	Показания	Возраст	Статус регистрации в Российской Федерации
Омализумаб	Анти-IgE	1. Атопическая БА среднетяжелого и тяжелого течения 2. Хроническая спонтанная крапивница 3. Аллергический ринит, сезонный и круглогодичный 4. Полипозный риносинусит, не контролируемый на терапии интраназальными ГКС	С 6 лет 12+ 12+ 18+	Зарегистрирован с 2007 г. с 2014 г. с 2020 г. с 2021 г.
Меполизумаб	Анти-IL-5	1. Тяжелая эозинофильная БА 2. При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом	С 6 лет взрослые	Зарегистрирован с 2018 г. с 2019 г.
Дупилумаб	Анти-IL-4/13R	1. Среднетяжелая/тяжелая БА с эозинофильным фенотипом или ГКС-зависимая 2. Атопический дерматит 3. Плохо контролируемый тяжелый хронический полипозный риносинусит	С 12 лет С 18 лет С 18 лет	Зарегистрирован с 2019 г. с 2020 г.
Бенрализумаб	Анти-IL-5R α	Тяжелая эозинофильная БА	С 18 лет	Зарегистрирован с 2019 г.
Реслизумаб	Анти-IL-5	Тяжелая эозинофильная астма	С 18 лет	Зарегистрирован с 2017 г.

Примечание. БА — бронхиальная астма; ГКС — глюкокортикостероиды; IgE — иммуноглобулин E; IL — интерлейкин.
Note. BA (БА) — bronchial asthma; GCS (ГКС) — glucocorticosteroids; IgE — immunoglobulin E; IL — interleukine.

териев отбора на терапию омализумабом [1]. Показатель общего IgE используется только для расчета дозы препарата [3].

Наибольший опыт применения биологической терапии в России накоплен при использовании препарата омализумаб, который является гуманизированным моноклональным антителом, синтезированным с помощью рекомбинантных технологий [1, 4]. Он способен связываться со свободно циркулирующим IgE. Снижая уровень циркулирующего IgE, омализумаб предотвращает соединение его с рецепторами на базофилах, тучных клетках и дендритных клетках. В исследованиях *in vivo* было показано, что омализумаб, связывая IgE, снижает экспрессию рецепторов FcεRI на эффекторных клетках, что приводит к снижению презентации антигенов Т-лимфоцитам и, следовательно, к уменьшению Th₂-опосредованного каскада развития симптомов аллергии. В результате омализумаб снижает продукцию медиаторов, отвечающих за аллергическое воспаление, а также активность тучных клеток и эозинофилов [1].

Доказательством эффективности омализумаба является достижение контроля симптомов у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, снижение количества обострений заболевания и числа госпитализаций, уменьшение внеплановых обращений к врачу, улучшение контроля симптомов по тестам оценки контроля и качества жизни детей и их родителей. На фоне биологической терапии отмечено существенное улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [7, 8].

Интересные данные были получены в ходе исследований о влиянии омализумаба на частоту респираторных инфекций у пациентов с БА. Омализумаб снижает экспрессию рецептора FcεRI на плазматоцитидных дендритных клетках и может усиливать выработку интерферона альфа (IFN-α) в контексте перекрестного связывания с IgE [9, 10]. Увеличивая выработку IFN-α, омализумаб может «ограничивать» распространение респираторных вирусов от клетки к клетке и таким образом уменьшать тяжесть, частоту инфекции и связанную с этим выраженность клинических проявлений астмы, особенно в эпидемический сезон [11, 12].

Омализумаб одобрен в более чем 90 странах мира для применения при БА и хронической крапивнице и показал высокую безопасность. В ходе клинических исследований и по данным реальной клинической практики случаи анафилаксии сообщались у 0,2% (от ≥ 1/10,000 до < 1/1,000) пациентов [13]. В литературе представлено несколько метаанализов, свидетельствующих о влиянии препарата омализумаб на контроль симптомов БА у детей и подростков в возрасте старше 6 лет [7]. Анализ нежелательных явлений у детей в возрасте от 6 до 12 лет, получавших омализумаб, не выявил каких-либо новых сигналов по безопасности, связанных с применением в практике педиатра [13].

Согласно рекомендациям ЕАССИ, при использовании биологической терапии оценка эффективности проводится через 4 мес, а в случае положительного ответа терапия продолжается с переоценкой каждые 3–6 мес [1]. Если пациент не отвечает на биологический препарат, то руководство Global Initiative for Asthma (GINA) рекомендует пересмотреть класс ГИБП [2].

Вопрос об оптимальной продолжительности лечения биологическими препаратами пока остается открытым и дискуссионным. С одной стороны, БА нельзя вылечить, поэтому логично, что для поддержания контроля симптомов тяжелой БА потребуются длительное, возможно, пожизненное использование ГИБП. С другой стороны,

высокие экономические затраты, определенные организационные сложности в системе здравоохранения и нередко низкая приверженность пациентов терапии после достижения длительного контроля БА требуют определения показателей, отражающих необходимость продолжения или возможность окончания лечения ГИБП [1, 5, 14].

В литературе появляются все новые и новые сообщения, свидетельствующие о возможной модификации течения БА на фоне длительного лечения омализумабом [5]. Доказательством выступают данные, свидетельствующие о том, что у 80% взрослых пациентов после 6-летнего курса лечения омализумабом в течение 3 лет после отмены препарата сохранялась стойкая ремиссия БА [14]. Логично, что лечение детей может принести еще более благоприятные результаты с точки зрения возможной модификации течения БА. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что после однолетнего курса лечения омализумабом в течение последующих трех лет после окончания терапии сохранялся контроль симптомов БА и не требовался прием ИГКС или препаратов экстренной терапии [15].

Таким образом, использование ГИБП в лечении неконтролируемой БА является прогрессивным методом, все механизмы и эффекты которого еще предстоит изучить.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА В УСЛОВИЯХ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Целью данного исследования стало описание влияния омализумаба на течение БА у детей с недостаточным контролем симптомов БА, получающих высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА и антилейкотриеновыми препаратами (АЛТП).

Для определения эффективности и безопасности применения омализумаба у детей с неконтролируемой БА мы проанализировали особенности течения заболевания у пациентов, которым в период с 2009 по 2020 г. в терапию БА был включен этот препарат.

Исследование проводилось на базе аллергологического отделения ЦДКБ ФМБА России, куда госпитализировались дети из всех регионов страны в рамках оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи.

В исследование были включены дети, получавшие в терапии БА с 2009 по 2020 г. препарат омализумаб не менее двух лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) атопический вариант БА;
- 2) недостаточный контроль БА на фоне применения высоких доз ИГКС в качестве монотерапии или в сочетании с ДДБА (± АЛТП);
- 3) возраст от 6 до 17 лет;
- 4) масса тела 20–150 кг (с учетом расчета дозирования омализумаба [1]);
- 5) общий сывороточный IgE от 30 до 1500 МЕ/мл (в соответствии с инструкцией к препарату омализумаб [1]).

Омализумаб вводили подкожной инъекцией 1 раз в 4 нед. Доза определялась индивидуально в соответствии с номограммой, которая получена из общего уровня IgE в сыворотке крови (30–1500 МЕ/мл) и массы тела пациентов на момент начала терапии.

Основным критерием отбора пациентов для терапии омализумабом является атопический фенотип БА. В нашем исследовании атопический вариант был подтвержден наличием клинически значимой сенсibilиза-

ции к аллергенам, которая определялась на основании данных анамнеза и обследования (методом кожного тестирования и *in vitro* (уровень специфических IgE)).

С момента включения в терапию препарата омализумаб и далее ежемесячно всем детям проводились контроль симптомов, определение сатурации кислорода, анализ динамики лабораторных показателей (эозинофилия крови, IgE), оценка ФВД и объема противовоспалительной терапии.

Эффективность терапии оценивалась на основании следующих показателей: снижение частоты госпитализаций по поводу тяжелых обострений БА; улучшение показателей функции легких; снижение объема базисной терапии (дозы ИГКС); контроль симптомов БА.

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). Согласно опроснику АСТ, наличие 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 20 баллов или больше свидетельствуют о наличии контроля БА, а 19 баллов или меньше — об отсутствии контроля БА.

С учетом низкого контроля симптомов БА при отборе пациентов мы оценивали их приверженность рекомендованной терапии, анализировали факторы, снижающие эффективность противовоспалительного лечения, и проводили диагностические исследования с целью исключения альтернативного диагноза.

Для удобства описания исследования мы выбрали две конечные точки эффективности. Первичная конечная точка эффективности препарата омализумаб оценивалась через 24 мес от начала терапии на основании показателей контроля симптомов заболевания и уменьшения объема базисной терапии БА (дозы ИГКС, использование ДДБА, АЛТП). Вторичная конечная точка была оценена у части наших пациентов, получавших терапию препаратом омализумаб в течение 5 лет. Оценка проводилась на основании анализа стойкости эффекта в плане сохранения контроля симптомов и функциональных показателей после отмены омализумаба.

Безопасность омализумаба оценивалась частотой развития серьезных нежелательных явлений и местных реакций на введение препарата.

Статистические методы

Для проведения статистической обработки результатов исследования использован пакет компьютерных программ Statistica 10.0, Windows.

Для описания данных в случае 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 в таблицах и тексте представлены в виде интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили).

Для оценки статистической значимости различий внутри группы (динамика показателей до и после терапии) использовался критерий Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Описание пациентов

В исследование включены 23 пациента. Дети в возрасте 6–11 лет составили 34,8% ($n = 8$), дети в возрасте

12–15 лет — 65,2% ($n = 15$) (табл. 2). Продолжительность заболевания на момент включения препарата омализумаб составила 9 лет (6,5; 9,0). Среди пациентов 56,5% ($n = 13$) были мальчики, а 43,5% ($n = 10$) — девочки.

У всех пациентов до начала терапии препаратом омализумаб диагностирован аллергический ринит, у 21% детей выявлен атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения, у 13% пациентов рецидивировала крапивница.

В исследование были включены пациенты с широким спектром сенсибилизации к респираторным и пищевым аллергенам. У 100% пациентов в ходе обследования была установлена бытовая сенсибилизация, у 73,9% — полivalentная пыльцевая.

Уровень общего IgE в сыворотке у 20 пациентов превышал 150 МЕ/мл, а у 3 был в пределах 70–150 МЕ/мл при подтвержденной сенсибилизации к респираторным аллергенам.

Все пациенты были с подтвержденной тяжелой неконтролируемой атопической БА. На момент включения омализумаба в комплексную терапию БА все пациенты в течение длительного времени — 6 лет (4; 8) — получали лечение фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА в высоких дозах (не менее 500 мкг/сут по флутиказона пропионату (ФП)). Средняя доза ИГКС на момент начала анти-IgE-лечения составила $695,65 \pm 228,26$ мкг/сут по ФП. 21 (91,3%) ребенок, помимо ингаляционной комбинированной терапии, получал в комплексной терапии антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст). На фоне терапии контроль симптомов БА был недостаточен. Системные глюкокортикостероиды (ГКС) в качестве контролирующей терапии у наших пациентов не использовались. Однако практически все дети получали короткими курсами системные ГКС (парентерально, орально) для купирования обострений БА в течение года, предшествующего началу лечения омализумабом.

По длительности терапия препаратом омализумаб проводилась в течение 2 лет у 9 (39%) детей, 3 лет — у 6 (26%), 5 лет — у 5 (22%), более 5 лет — у 3 (13%) больных.

8 пациентов с тяжелой БА, получавшие препарат в комплексной терапии в течение 5 лет, были включены в дальнейшее катamnестическое наблюдение до 7 лет. У данной группы в катamnезе проводилась оценка контроля БА на основании АСТ-теста, исследовались показатели функции дыхания и анализировался объем базисной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате комплексной терапии БА с включением препарата омализумаб в течение первых 12 мес была достигнута первичная конечная точка эффективности. У 22 пациентов отмечена положительная динамика в течении БА, достижении контроля симптомов и уменьшении количества госпитализаций.

На фоне терапии существенно снизилась частота обострений БА, ранее требовавших госпитализации пациентов в стационар (рис. 1). В течение 12 мес до начала биологической терапии 73% пациентов имели минимум одну госпитализацию по поводу тяжелого обострения БА. Через 24 мес от начала терапии только у 1 пациентки было отмечено тяжелое обострение заболевания в период поллиноза, потребовавшее госпитализации и подключения системных ГКС для купирования обострения.

Существенно снизилась потребность в использовании короткодействующих β_2 -адреномиметиков (КДБА) (рис. 1). Так, до начала терапии практически все паци-

Таблица 2. Характеристика пациентов, получавших омализумаб на протяжении 24 мес терапии ($n = 23$)
Table 2. Characteristics of patients treated with omalizumab over 24 months ($n = 23$)

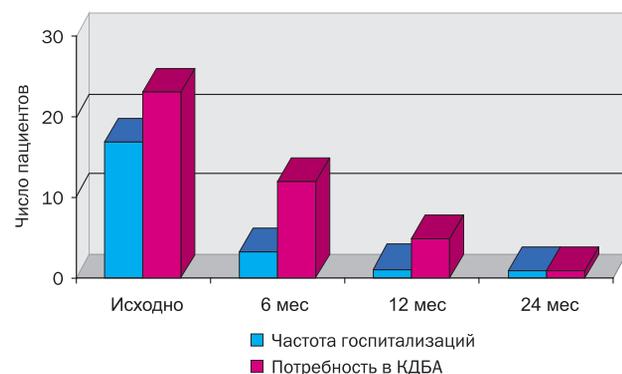
Признак	При инициации терапии	Через 24 мес терапии омализумабом
Возраст, годы**	12 (7; 15,0)	15 (11,0; 16,0)
Мальчики/девочки, n	13/10	13/10
Продолжительность заболевания БА, годы**	9 (6,5; 9,5)	
Терапия ИГКС до инициации терапии, годы**	6 (4; 8)	
Сопутствующая атопия:		
атопический дерматит, n (%)	5 (21,7)	
круглогодичный аллергический ринит, n (%)	23 (100)	
поллиноз, n (%)	17 (73,9)	
пищевая аллергия, n (%)	4 (17,4)	
крапивница, n (%)	3 (13,0)	
Коморбидные состояния:		
ожирение, n (%)	2 (8,69)	
Сенсибилизация (по данным кожного тестирования и специфического IgE):		
пыльцевая, n (%)	17 (73,9)	
бытовая, n (%)	21 (100)	
эпидермальная, n (%)	13 (56,5)	
Обострения БА, потребовавшие госпитализации, за предшествующие 12 мес, n (%)	17 (73)	1 (5,26)*
Оценка контроля симптомов по АСТ-тесту у детей с 12 лет ($n = 16$) $M \pm \sigma$	11,73 \pm 2,23	22,26 \pm 1,85*
Оценка контроля симптомов по с-АСТ-тесту у детей до 11 лет ($n = 7$), $M \pm \sigma$	14,8 \pm 1,53	23,22 \pm 1,02*
Общий IgE, МЕ/мл**	253 (171; 488)	345 (257; 671,5)
Функция внешнего дыхания:		
ОФВ ₁ ниже 80% от должных величин	8 (34,7)	2 (8,7)*
нарушение проводимости дистальных отделов бронхов	18 (78,2)	3 (13,0)*
Терапия БА:		
комбинированные препараты (ДДБА/ИГКС)	23 (100)	17 (73,9)*
доза ИГКС (по ФП**), мкг/сут	500 (500–1000)	250 (125–250)*
применение АЛТП	21 (91,3)	6 (26,0)*
приверженность терапии	14 (60,8)	19 (82,6)

Примечание. <*> — $p_{1-2} < 0,05$; <***> — количественные переменные представлены медианой и квартилями; БА — бронхиальная астма; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; АСТ — Asthma Control Test; с-АСТ — Childhood Asthma Control Test; IgE — иммуноглобулин E; ОФВ — объем форсированного выдоха; ФП — флутиказона пропионат; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; АЛТП — антилейкотриеновые препараты.

Note. <*> — $p_{1-2} < 0,05$; <***> — quantitative variables are represented by median and quartiles; БА (БА) — bronchial asthma; ИГКС (ИГКС) — inhaled glucocorticosteroids; АСТ — Asthma Control Test; с-АСТ — Childhood Asthma Control Test; IgE — immunoglobulin E; FEV (ОФВ) — forced expiratory volume; FP (ФП) — fluticasone propionate; LABA (ДДБА) — long-acting beta-agonist; ALTD (АЛТП) — antileukotriene drugs.

Рис. 1. Динамика клинических показателей на фоне терапии омализумабом ($n = 23$)

Fig. 1. Dynamics of clinical scores on omalizumab therapy ($n = 23$)



Примечание. КДБА — короткодействующие β_2 -адреномиметики.
Note. SABA (КДБА) — short-acting beta2-agonists.

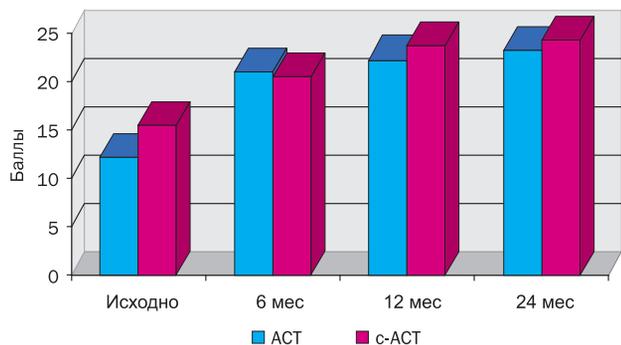
енты использовали КДБА более 1 раза в неделю. Через 6 мес более половины пациентов не использовали КДБА. Только одна пациентка не смогла отказаться от данной группы препаратов и использовала КДБА более чем 1 раз в неделю.

Эффективность терапии с достижением контроля симптомов БА достоверно доказана результатами АСТ-теста. В нашем исследовании на фоне терапии отмечается достоверное увеличение показателей АСТ-теста с 11,7 балла на момент начала терапии до 22,3 балла через 24 мес и с-АСТ-теста — с 14,8 до 23,2 балла (рис. 2). При этом у 13% ($n = 3$) детей отмечен частичный контроль БА, а у 86,9% ($n = 20$) пациентов достигнут полный контроль симптомов.

Изменение показателей ФВД объективно отражает контроль симптомов БА на фоне терапии ГИБП и является косвенным маркером ремоделирования дыхательных путей [5]. На момент инициации терапии у 34% пациентов показатели объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) были ниже 80% и у 78% детей имело место

Рис. 2. Динамика показателей АСТ-теста (у детей старше 12 лет) и с-АСТ-теста (у детей до 12 лет) на фоне терапии омализумабом ($n = 23$)

Fig. 2. Dynamics of ACT values (children over 12 years) and c-ACT values (children under 12 years) on omalizumab therapy ($n = 23$)

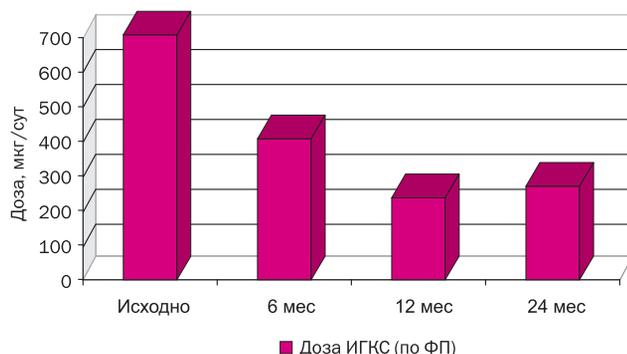


Примечание. АСТ — Asthma Control Test; с-АСТ — Childhood Asthma Control Test.

Note. ACT — Asthma Control Test; c-ACT — Childhood Asthma Control Test.

Рис. 4. Динамика дозы ингаляционных глюкокортикостероидов на фоне терапии омализумабом ($n = 23$)

Fig. 4. Dynamics of inhaled glucocorticosteroids dosage on omalizumab therapy ($n = 23$)



Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ФП — флутиказона пропионат.

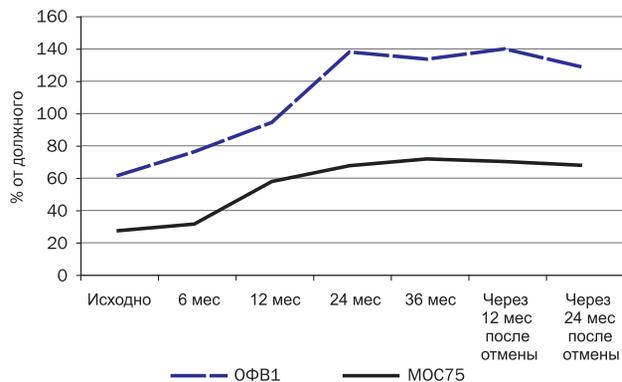
Note. IGKS (ИГКС) — inhaled glucocorticosteroids; FP (ФП) — fluticasone propionate.

нарушение проходимости дистальных отделов бронхов. В течение первых 6 мес терапии показатели ФВД существенно улучшились (рис. 3). Через 24 мес от начала терапии только у 2 пациентов сохранялись сниженные показатели $ОФВ_1$ и у 3 пациентов отмечено снижение показателей, отражающих нарушение проходимости дистальных отделов бронхов. Полученные результаты, по-видимому, говорят о ремоделировании дыхательных путей на фоне персистирующего воспаления.

Основной целью биологической терапии является достижение контроля симптомов заболевания у пациентов с БА и сокращение использования высоких и сверхвысоких доз ИГКС. В нашем исследовании у 95% пациентов на фоне комплексной терапии с включением омализумаба достоверно улучшились клинико-функциональные показатели, что позволило снизить дозу ИГКС через 6 мес от начала анти-IgE-лечения (рис. 4). Так, в течение 24 мес у 60,9% ($n = 14$) пациентов дозы ИГКС в фиксированных комбинациях (ИГКС/ДДБА) были снижены с высоких до средних. 26,1% ($n = 6$) детей перешли с комбинированной терапии ДДБА/ИГКС на монотерапию средними дозами ИГКС. У 73% отменены АЛТП.

Рис. 3. Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом

Fig. 3. Dynamics of respiratory function indicators in patients with severe uncontrolled bronchial asthma on omalizumab therapy



Примечание. ОФВ — объем форсированного выдоха; МОС — мгновенные объемные скорости.

Note. FEV (ОФВ) — forced expiratory volume; FEF (МОС) — forced expiratory flow.

На фоне терапии у 100% пациентов улучшилось качество жизни — была расширена физическая нагрузка, дети имели меньше пропусков в детских учреждениях.

Однако у одной пациентки полный контроль симптомов не был достигнут, несмотря на использование высоких доз ИГКС и анти-IgE-терапии. Необходимо отметить, что на фоне лечения у ребенка снизилась частота обострений (с 8 до 3 раз в год), не было госпитализаций в реанимационное отделение. Однако сохранялись приступы затрудненного дыхания на фоне физических нагрузок, эмоциональных ситуаций. Ребенок более чем 1–2 раза в неделю использовал КДБА. Особенно низкий контроль симптомов отмечался в период поллинии. В ходе анализа причин недостаточной эффективности терапии у данной пациентки можно предположить большую длительность заболевания (12 лет до начала терапии омализумабом), позднее и неадекватное назначение противовоспалительной терапии, низкую приверженность базисной терапии, подростковый возраст, нестабильный психоэмоциональный статус девочки и полисенсibilизация.

Важно отметить, что терапия омализумабом существенно улучшила лечение сопутствующих аллергических заболеваний. Так, на фоне терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение симптомов аллергического ринита. Согласно инструкции, сезонный и круглогодичный аллергический ринит в настоящее время является самостоятельным показанием для инициации терапии омализумабом [3].

Только у одной пациентки 13 лет с тяжелым течением атопической БА и сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом мы не наблюдали положительной динамики в течении риносинусита. Ребенку были исключены наследственные заболевания (муковисцидоз), непереносимость нестероидных противовоспалительных средств. Мы отметили, что на фоне терапии был достигнут контроль симптомов БА, отсутствовали обострения заболевания. Однако девочку беспокоило тяжелое течение полипозного риносинусита, что снижало качество жизни пациентки. Выраженность симптомов потребовала включить в терапию оперативное вмешательство — полипэктомию. В постоперационном периоде ребенку было продолжено лечение омализумабом в составе комплексной терапии (ИГКС/ДДБА, топик-

ческие интраназальные ГКС, АЛТП). Несмотря на проводимую терапию, через 18 мес отмечался рецидив полипоза носа с выраженными клиническими симптомами ринита. При этом у ребенка сохранялся контроль симптомов БА.

У 21,7% ($n = 5$) пациентов на момент инициации биологической терапии имелись симптомы тяжелого течения атопического дерматита. На фоне лечения омализумабом у пациентов уменьшился кожный синдром. Однако расширение диеты или воздействие причинно-значимого аллергена (например, в период полликации) вновь способствовали обострению атопического дерматита.

Мы проанализировали динамику показателей сывороточного IgE на фоне терапии омализумабом. Как показало наше наблюдение, концентрация IgE в сыворотке крови увеличивается после применения первой дозы омализумаба, видимо, вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE [3]. В нашем исследовании после начала терапии омализумабом отмечался рост показателей IgE с 253 (182,5; 488) МЕ/мл до 455 (310; 671,5) МЕ/мл. К концу второго года терапии показатель IgE составил 318 (276,5; 541) МЕ/мл. Необходимо отметить, что в период активного воздействия причинно-значимого аллергена (в период полликации) мы наблюдали значительное повышение показателей IgE — до высоких цифр — с последующим снижением на фоне продолжения лечения омализумабом.

Как было сказано выше, второй конечной целью исследования было определение стойкости достигнутого эффекта на фоне длительного лечения и после отмены терапии омализумабом у части пациентов.

Высокая эффективность и хороший профиль безопасности препарата способствовали тому, что у 8 детей терапия проводилась на протяжении 5 лет. На фоне лечения сохранялась высокая эффективность препарата с хорошим контролем симптомов заболевания и сохранением функциональных показателей на уровне, достигнутом в первые 2 года терапии. Пациенты существенно расширили круг общения, посещали детское учреждение, имели возможность заниматься физической культурой.

Отмена препарата в нашем исследовании была проведена 4 пациентам через 5 лет от начала терапии. У 2 пациентов это было связано с организационными трудностями введения препарата (ребенок из отдаленного региона России). Еще 2 пациента, несмотря на убеждения врачей, самостоятельно отказались от продолжения лечения после 5 лет терапии омализумабом, аргументировав свой отказ достижением контроля симптомов БА и хорошим качеством жизни.

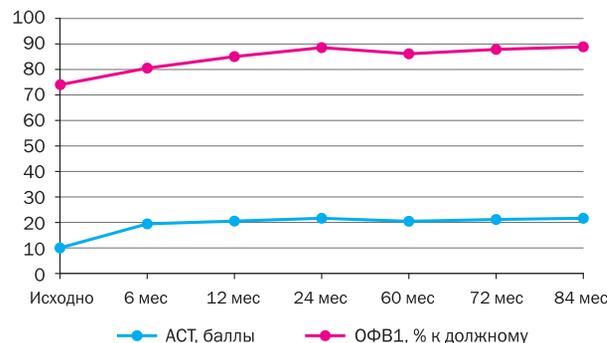
Мы проанализировали в динамике контроль симптомов заболевания у данных пациентов на протяжении периода наблюдения (рис. 5).

На протяжении 5 лет терапии омализумабом отмечена положительная динамика показателей АСТ-теста и показателя ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем, что демонстрирует эффективность омализумаба в долгосрочной перспективе.

После отмены препарата в течение двух последующих лет у пациентов сохранялись на прежнем уровне контроль симптомов (по АСТ-тесту) и показатели функции легких (ОФВ₁). Более того, на протяжении всего времени наблюдения у пациентов не было отмечено тяжелых обострений заболевания, требующих госпитализации, существенно улучшилось качество жизни, появился позитивный настрой с расширением физической

Рис. 5. Динамика показателей АСТ-теста и ОФВ₁ у пациентов на фоне 5-летнего курса терапии омализумабом ($n = 4$)

Fig. 5. Dynamics of ACT and FEV₁ values in patients on 5-year course of omalizumab ($n = 4$)



Примечание. АСТ — Asthma Control Test; ОФВ — объем форсированного выдоха.

Note. ACT — Asthma Control Test; FEV (ОФВ) — forced expiratory volume.

и социальной деятельности. Дети отмечали, что на фоне терапии изменилось течение БА, и появилась реальная надежда на жизнь без ее симптомов.

Необходимо отметить, что в процессе лечения всем пациентам был уменьшен объем базисной терапии: у 3 пациентов доза ИГКС была снижена с высокой до средней (250 мкг/сут в пересчете на ФП), 1 пациент получал низкие дозы ИГКС (125 мкг/сут по ФП) в комбинации с ДДБА.

Таким образом, применение омализумаба в дополнение к базисной терапии неконтролируемой БА является перспективным направлением лечения данного заболевания, способствует стойкому и продолжительному контролю симптомов БА и повышению качества жизни больных.

В ходе наблюдения мы не отмечали нежелательных местных и системных реакций у наших пациентов.

Итак, результаты данного наблюдения детей в реальной клинической практике позволяют высказать предположение, что включение ГИБП омализумаб в комплексную терапию БА не только способствует достижению контроля симптомов заболевания, но и потенциально может изменить естественный ход тяжелой атопической БА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Динамическое наблюдение детей с тяжелым течением БА с включением в комплексную терапию препарата омализумаб проводилось в многочисленных международных и национальных клинических исследованиях. В 2016 и 2018 гг. были опубликованы результаты локального регистра на базе ФГАУ «НИИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации с участием детской когорты пациентов ($n = 108$) в возрасте с 6 до 17 лет 11 мес с персистирующей неконтролируемой БА и другими коморбидными заболеваниями, такими как аллергический ринит (98%), поллиноз (68%), атопический дерматит (42%), пищевая аллергия (53%), лекарственная аллергия (18%), получающих анти-IgE-терапию [16, 17]. Из них 26 детей находились на таргетной терапии препаратом омализумаб более 4 лет. Оценка контроля БА в динамике (показатели шкалы АСТ-теста, частота обострений за прошедший год, частота использования короткодействующих бронходилататоров (КДБД) по потребности, объем базисной терапии) осуществлялась через 4, 6, 12, 24, 36 и 48 мес терапии. Была продемонстрирована положительная динамика по всем показателям контроля БА. Уже на 4-й мес терапии средний показатель АСТ-теста

улучшился на 17% ($p = 0,000$). Сократилось потребление КДБД в 3 раза по сравнению с исходным, отмечалось снижение тяжелых обострений на 89%, средний объем базисной терапии составил $575 \pm 279,73$ мкг/сут. Через 12 мес терапии средний балл по шкале АСТ составил 20 ($p = 0,000$). Потребность в КДБД сократилась в 5,65 раза ($p < 0,001$), объем базисной терапии снизился до 279,73 мкг/сут, отсутствовали тяжелые обострения БА, и только 1 пациенту потребовалось введение системных ГКС в период обострения БА на фоне выраженного стресса. Через 4 года средний показатель по шкале АСТ составил 21 балл, что демонстрирует улучшение на 46%, наблюдалось уменьшение базисной ингаляционной терапии на 14,5% от исходного (средний объем ИГКС — $491,83 \pm 299,361$ мкг/сут) и КДБД по потребности, отсутствие тяжелых обострений БА. Профиль безопасности препарата омализумаб неоднократно был подтвержден в процессе наблюдения, не выявлено серьезных сигналов в ходе ведения регистра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая БА у детей существенно влияет на качество жизни пациентов и является экономически затратной как для больных, так и для государства. В терапии тяжелой БА используются высокие и сверхвысокие дозы ИГКС, что влечет за собой большой риск развития побочных явлений у педиатрических пациентов. Создание ГИБП для лечения БА является существенным прогрессом, а развитие этого направления в полной мере отражает смену парадигмы ведения пациентов с симптом-ориентированного на болезнь-модифицирующий подход.

Целью терапии БА биологическими препаратами является достижение контроля над ее симптомами, снижение риска тяжелых обострений и числа госпитализаций, предупреждение побочных эффектов от высоких доз стандартной терапии. При отборе пациентов для инициации лечения ГИБП необходимо учитывать, что раннее включение в терапию биологических препаратов повышает возможности достижения полного контроля симптомов у большинства пациентов. Позднее начало и неадекватная противовоспалительная терапия сопряжены с риском недостаточной эффективности лечения, прогрессирования заболевания и развития необратимых изменений в дыхательных путях.

У пациентов с тяжелой неконтролируемой атопической БА использование ГИБП, модифицирующих течение болезни, позволяет достичь контроля симптомов и уменьшить объем противовоспалительной терапии — снизить дозы ИГКС. Наблюдение в катмнезе свидетельствует, что достигнутый на фоне лечения омализумабом контроль симптомов БА длительно сохраняется после окончания биологической терапии.

Таким образом, проведенное исследование в реальной клинической практике не только демонстрирует

высокую эффективность и безопасность омализумаба в комплексной терапии тяжелой неконтролируемой БА у детей, но и свидетельствует о потенциальной модификации ее течения на фоне длительного лечения препаратом омализумаб.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.В. Зайцева — проводила набор участников для исследования, клинико-аллергологическое обследование, сбор и анализ данных, статистическую обработку данных, поисково-аналитическую работу по сбору информации для написания рукописи.

А.Ю. Томилова, О.Б. Воронина, В.А. Мухортых — принимали участие в наборе участников исследования, выборе методов исследования, редактировании рукописи.

О.А. Муртазаева, О.В. Зайцева, И.Н. Цымбал — принимали участие в поисково-аналитической работе по сбору информации для написания рукописи, редактировании рукописи.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Svetlana V. Zaytseva — conducted participants enrolment, clinical and allergological examination, data collection and analysis, statistical data processing, search and analytical work on data collection for manuscript writing.

Anna U. Tomilova, Olga B. Voronina, Valeriy A. Mukhortykh — participated in participants enrolment, selection of study methods, manuscript editing.

Olga A. Murtazaeva, Olga V. Zaytseva, Irina N. Tsymbal — participated in search and analytical work on data collection for manuscript writing, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Клиническое наблюдение выполнено при финансовом обеспечении ФГБУЗ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация.

FINANCING SOURCE

Clinical study was funded by Federal State Clinical Pediatric Centre of Federal Medico-biological Agency and Science, Moscow, Russian Federation.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

С.В. Зайцева

<https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>

О.В. Зайцева

<https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

В.А. Мухортых

<https://orcid.org/0000-0001-8549-9493>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14–44. doi: 10.1111/all.14425
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. 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.)]

4. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения // *Пульмонология*. — 2018. — Т. 28. — № 5. — С. 584–601. [Zyryanov SK, Butranova OI. Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements. *Pulmonologia = Russian Pulmonology*. 2018;28(5):584–601. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601
5. Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В. Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба // *Пульмонология*. — 2020. — Т. 30. — № 6. — С. 822–830.

- [Novik GA, Avdeev SN, Solovkina YV. Disease-modifying treatment of asthma: role of omalizumab. *Pulmonologia = Russian Pulmonology*. 2020;30(6):822–830. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-6
6. Sheehan WJ, Krouse RZ, Calatroni A, et al. NIAID-sponsored Inner-City Asthma Consortium. Aeroallergen Sensitization, Serum IgE, and Eosinophilia as Predictors of Response to Omalizumab Therapy During the Fall Season Among Children with Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3021–3028.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.051
7. Fu Z, Xu Y, Cai C. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis. *J Asthma*. 2021;58(10):1350–1358. doi:10.1080/02770903.2020.1789875
8. Corren J, Kavati A, Ortiz B, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250–263. doi: 10.2500/aap.2017.38.4067
9. Kaplan A, FitzGerald JM, Buhl R, et al. Comparing LAMA with LABA and LTRA as add-on therapies in primary care asthma management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020;30(1):50. doi: 10.1038/s41533-020-00205-9
10. Teach SJ, Gill MA, Togiias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476–1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
11. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985–992. doi: 10.1164/rccm.201701-01200C
12. Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):190–196. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.016
13. *Periodic Safety Update Report: Novartis*. Data on File Novartis from December 31, 2019.
14. Noop A, Johansson SGO, Adedoyin J, et al. After 6 years with Xolair; 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010;65(1):56–60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x
15. Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):267–271. doi: 10.1097/ACI.0000000000000161
16. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А. и др. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 149–158. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Dobrynina EA, et al. The Long-Term Omalizumab Therapy in Children with Severe Persistent Uncontrolled Asthma: Evaluation of the Outcomes According to the Data of the Hospital Patient Registry. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):149–158. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i2.1877
17. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А. и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Primary Results of Long-Term Dynamic Monitoring of Children with Bronchial Asthma of Uncontrolled Severe Persistent Course. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):554–559. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1668

Статья поступила: 09.07.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 09.07.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Зайцева Светлана Владимировна, к.м.н. [**Svetlana V. Zaytseva**, MD, PhD]; **адрес:** 115409, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье д. 20 [**address:** 20 Moskvorechye Str., 115409, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-21-89; **e-mail:** zcv16@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4477-6498

Томилова Анна Юрьевна, к.м.н. [**Anna U. Tomilova**, MD, PhD]; **адрес:** 115409, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье д. 20 [**address:** 20 Moskvorechye Str., 115409, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-21-89; **e-mail:** anhen_lily@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8695-4392

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор [**Olga V. Zaytseva**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1 [**address:** 20, b. 1 Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 268-84-46; **e-mail:** olga6505963@yandex.ru; **Scopus Author ID:** 57189354989

Воронина Ольга Борисовна [**Olga B. Voronina**, MD]; **адрес:** 115409, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье д. 20 [**address:** 20 Moskvorechye Str., 115409, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-21-89; **e-mail:** anhen_lily@mail.ru

Муртазаева Ольга Анатольевна, к.м.н. [**Olga A. Murtazayva**, MD, PhD]; **адрес:** 115409, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье д. 20 [**address:** 20 Moskvorechye Str., 115409, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-21-89; **e-mail:** olga-84-mur@mail.ru

Мухортых Валерий Алексеевич, к.м.н. [**Valeriy A. Mukhortykh**, MD, PhD]; **адрес:** 115409, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье д. 20 [**address:** 20 Moskvorechye Str., 115409, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-21-89; **e-mail:** valera-89@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 3437-4081

Цымбал Ирина Николаевна, к.м.н. [**Irina N. Tsybal**, MD, PhD]; **адрес:** 115409, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье д. 20 [**address:** 20 Moskvorechye Str., 115409, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-21-89; **e-mail:** irnikc@yandex.ru