

Е.А. Добрынина<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1</sup>,  
А.А. Алексеева<sup>1</sup>, И.В. Винярская<sup>1</sup>

## ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ; <sup>2</sup>ГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

### **Контактная информация:**

**Добрынина Елена Андреевна** – врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии ННПЦЗД

**Адрес:** Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 3

**Тел.:** (499) 134-03-92,

**E-mail:** elenadobrinina@gmail.com

Статья поступила 17.02.17,

принята к печати 20.03.17.

### **Contact Information:**

**Dobrynina Elena Andreevna** – allergologist-immunologist in the Department of Regenerative Treatment of Children with Allergic and Respiratory Diseases, Scientific Research Institute of Pediatrics, National Scientific-Practical Center of Children's Health

**Address:** Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy prospekt, 2/3

**Tel.:** (499) 134-03-92,

**E-mail:** elenadobrinina@gmail.com

Received on Feb. 17, 2017,

submitted for publication on Mar. 20, 2017.

Цель исследования – оценить динамику качества жизни (КЖ) пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА) персистирующего неконтролируемого течения, получающих дополнительно к базисной терапии генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) – омализумаб. Материалы и методы исследования: в исследовании приняли участие 47 детей с тяжелой БА персистирующего неконтролируемого течения в возрасте от 6 лет до 17 лет 5 мес (средний возраст 14 лет (min 7; max 17)), которые дополнительно к базисной терапии получали терапию омализумабом. Оценку КЖ проводили с помощью вопросника Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ(S)). Дети были разделены на 2 группы с оценкой КЖ в двух точках: 1-я точка (у 1-й группы – исходно до начала терапии ГИБП, у 2-й – на фоне ГИБП  $\geq 16$  нед) и 2-я точка (повторная оценка через 6 месяцев). 1-я группа – 13 детей – исходно не получали лечение моноклональными антителами, препарат омализумаб был включен в комплекс терапии во время проведения данного исследования; 2-я группа – 34 человека – изначально уже получавшие лечение моноклональными антителами в течение  $\geq 16$  нед (min 16 нед; max 5,5 лет). Дозы и режим введения препарата рассчитывали в соответствии с инструкцией. Все пациенты получали базисную терапию. Результаты: достоверное изменение баллов по вопроснику PAQLQ(S) отмечено у детей 1-й группы, у которых в 1-й точке КЖ оценивали до начала терапии ГИБП и через 6 месяцев после начала ГИБП. Средний суммарный балл по вопроснику PAQLQ(S) до начала терапии омализумабом составил  $3,94 \pm 1,25$ , через 6 месяцев –  $5,54 \pm 1,48$  ( $p=0,01$ ). На фоне терапии ГИБП уменьшилась частота эпизодов затрудненного дыхания, одышки и кашля, как в ночное, так и в дневное время, сократилось использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, через 16 недель не было зарегистрировано ни одного обращения за неотложной помощью и госпитализации в стационар по поводу обострений. У всех детей 1-й группы отмечалось улучшение контроля над заболеванием. Во 2-й группе показатели КЖ по вопроснику PAQLQ(S) и теста по контролю над астмой существенно не изменились. Заключение: полученные результаты свидетельствуют о возможности использования оценки КЖ как инструмента длительного мониторинга и комплексной оценки эффективности применения таргетной биоинженерной терапии у детей с тяжелой БА персистирующего неконтролируемого течения.

**Ключевые слова:** качество жизни, бронхиальная астма, дети, омализумаб, Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ(S)).

**Цит.:** Е.А. Добрынина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, И.В. Винярская. Динамика качества жизни пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом. Педиатрия. 2017; 96 (2): 33–40.

E.A. Dobrynina<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1,2</sup>, E.A. Vishnyova<sup>1</sup>,  
A.A. Alekseeva<sup>1</sup>, I.V. Vinyarskaya<sup>1</sup>

## DYNAMICS OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA DURING OMALIZUMAB TREATMENT

<sup>1</sup>National Scientific-Practical Center of Children's Health;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective of the research – to assess the dynamics of quality of life (QOL) of patients with severe bronchial asthma (BA) with persistent uncontrolled course, receiving genetically engineered biological preparation (GEBP) Omalizumab in addition to the basic treatment. The study included 47 children with severe BA with persistent uncontrolled course aged from 6 to 17 years 5 months (mean age 14 years (min 7; max 17)) which were treated with Omalizumab in addition to basic therapy. QOL assessment was performed using Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ (S)). Children were divided into 2 groups with QOL assessment in two points: 1<sup>st</sup> point (in 1<sup>st</sup> group – baseline before GEBP treatment, in 2<sup>nd</sup> – with GEBP treatment  $\geq 16$  weeks), and 2<sup>nd</sup> point (reassessment after 6 months). 1<sup>st</sup> group – 13 children did not received monoclonal antibody treatment initially, Omalizumab was included in the complex therapy during this study; 2<sup>nd</sup> group – 34 children initially treated with monoclonal antibodies during  $\geq 16$  weeks (min 16 week; max 5,5 years). Dosages and drug administration regimen was calculated according to the instruction. All patients received basic therapy. A significant change in scores on PAQLQ (S) was observed in 1<sup>st</sup> group, where 1<sup>st</sup> point of QOL was assessed prior to GEBP therapy and 2<sup>nd</sup> after 6 months of GEBP. The average total score on the PAQLQ (S) prior to Omalizumab therapy was  $3,94 \pm 1,25$ , after 6 months –  $5,4 \pm 1,48$  ( $p=0,01$ ). During GEBP therapy frequency of wheezing,

dyspnoea and coughing, both at night and during the day, decreased,  $\beta_2$  short-acting agonists use reduced, after 16 weeks there were no application for emergency care and hospitalization with disease exacerbation. All children of the 1<sup>st</sup> group had improvement in disease control. In the 2<sup>nd</sup> group QoL score on PAQLQ (S) and asthma control test did not change significantly. This results suggest the possibility of QoL assessment use as an instrument for long-term monitoring and complex assessment of targeted bioengineering therapy effectiveness in children with severe BA with persistent uncontrolled course.

**Keywords:** quality of life, asthma, children, Omalizumab, Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ (S)).

**Quote:** E.A. Dobrynina, L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishnyova, A.A. Alekseeva, I.V. Vinyarskaya. Dynamics of the quality of life of patients with severe bronchial asthma during Omalizumab treatment. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 33–40.

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, варьируемых по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей [1].

Конечными целями лечения БА являются достижение и поддержание клинического контроля над болезнью, уменьшение развития будущих (отдаленных) рисков развития обострений для пациента. Однако, несмотря на наличие современных руководств, подходов к диагностике, лечению и эффективным препаратам, не всегда удается достигнуть контроля над заболеванием [2].

Тяжелая персистирующая неконтролируемая БА характеризуется наличием дневных симптомов чаще 2 раз в неделю, ночных пробуждений и ограничением активности, а также потребностью в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия чаще, чем 2 раза в неделю, на фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов [3].

При отсутствии контроля над БА тяжелого течения рекомендовано назначение таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). У детей наиболее длительно используются рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG<sub>1</sub>к-антитела, которые селективно связываются с IgE человека – омализумаб [4].

ВОЗ уделяет большое внимание развитию науки о качестве жизни (КЖ), в настоящее время нет единого общепринятого определения. Согласно определению, данному R.M.A. Thwaites et al. (1998): «Качество жизни – это многогранное понятие, с помощью которого исследователи пытаются измерить оценку людьми собственного благополучия. Качество жизни охватывает физическое, психологическое и социальное благополучие так, как воспринимает сам пациент, и позволяет количественно оценить влияние на перечисленные составляющие болезней, травм и методик лечения» [5].

Анализ КЖ у детей с БА позволяет обеспечить дополнительную независимую информацию о течении астмы, комплементарную выра-

женности симптомов и функции легких. КЖ является полезным дополнительным параметром для оценки ответа на проводимое лечение [6] и при необходимости помогает внести коррекцию в терапию.

Наличие ежедневных симптомов приводит к значительному ограничению повседневной деятельности и может оказывать влияние на эмоциональную сферу. Частые госпитализации, пропуски школьных занятий ухудшают успеваемость, снижают адаптацию, коммуникации со сверстниками, занятость и как следствие ведут к снижению социальной жизни не только детей, но и их семей [7]. Ежемесячные обращения за неотложной помощью и длительные «больничные» родителей способствуют сокращению ежемесячной зарплаты и являются одной из причин потери рабочего места. БА находится на 14-м месте в мире по длительности нетрудоспособности и является одной из ведущих причин пропуска школы [8]. Наличие вышеперечисленных симптомов негативно сказывается на КЖ пациентов и их родителей (членов их семей).

Современные инструменты для оценки КЖ учитывают влияние социальных и психологических факторов, которые могут существенно влиять на данный показатель. Одним из таких средств является вопросник КЖ детей с БА-Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ(S), который оценивает такие типичные для детей формы деятельности, как переносимость физической нагрузки (бег, плавание, спортивные занятия, подъем пешком, катание на велосипеде) и влияние на повседневную жизнь при общении с друзьями и семьей, а также учитывается состояние ребенка при контакте с животными [9].

Цель исследования: оценить динамику КЖ детей с тяжелой БА персистирующего неконтролируемого течения, получающих дополнительно к базисной терапии таргетную ГИБП различной продолжительности.

#### Материалы и методы исследования

**Участники исследования.** Проведено простое наблюдательное исследование с октября по май 2016 г. в ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ (Москва), без группы сравнения, в которое были

включены 47 детей с БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, получавших в дополнение к базисной терапии омализумаб в течение различного времени, в среднем возрасте 14 (7; 17) лет, из них 13 девочек и 34 мальчика.

**Этическая экспертиза.** Было разработано с участием юристов информированное согласие для пациентов (в возрасте 14 лет и старше) и/или их родителей/законных представителей, а также сформирован информационный листок, в котором содержалась информация о проводимом исследовании. Все пациенты подписывали информированное согласие на обработку и использование персональных данных. Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 от 23.12.2014).

**Критерии включения в исследование:**

- пациенты в возрасте от 6 лет до 17 лет 5 мес;
- тяжелое течение БА;
- приверженность к назначенной терапии;
- высокий уровень комплаенса;
- правильная техника использования ингаляторов.

**Критерии исключения из исследования:**

- наличие сопутствующих заболеваний или отклонения в лабораторных показателях, которые могут повлиять на исследование;
  - любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата;
  - социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению обследований и лечения;
  - отсутствие возможности регулярного получения препарата;
  - недостаточное знание русского языка;
  - интеллектуальные и психические нарушения.

Степень тяжести и уровень контроля БА оценивали согласно установленным международным критериям (GINA, 2014–2016) [3]. Все пациенты в качестве ежедневной базисной терапии получали высокие дозы комбинированных препаратов (ингаляционные глюкокортикостероиды +  $\beta_2$ -агонисты длительного действия), согласно GINA 2016. Высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов считаются >500 мкг в сутки в пересчете на флутиказон пропионат для детей старше 12 лет и более 400 мкг в сутки в пересчете на флутиказон пропионат для детей 6–11 лет.

На фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов у всех пациентов сохранялась потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия (чаще чем 2 раза в неделю). Отмечались дневные симптомы БА чаще 2 раз в неделю, а также ночные пробуждения. У всех пациентов было ограничение активности. На основании вышеперечисленных параметров у всех детей имела место быть тяжелая персистирующая БА неконтролируемого течения, что являлось основанием для назначения ГИБП – омализумаба. Дозы и режим введения препарата рассчитывали в соответствии с инструкцией (в зависимости от уровня общего IgE и веса пациента на момент первой госпитализации). Введение ГИБП осуществляли 1 раз в 2 или 4 недели подкожно.

При оценке приверженности исходили из того, что приверженный к лечению пациент ежедневно,

в одно и то же время, в рекомендованной дозировке и правильно принимает лекарство; соблюдает образ жизни и диету и уверен в успехе лечения и в достижении поставленной цели [10]. Приверженность оценивали по результатам опроса пациентов и анализа дневников самоконтроля, проверки дозы счетчика на ингаляторе. Правильную технику ингаляции проверяли на каждом визите с использованием тренировочного свистка. Оптимальным считали уровень приверженности в диапазоне от 80 до 100% от объема рекомендованного лечения.

Вопросник Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ(S) (E.F. Juniper, 1999) был разработан канадским профессором Э. Джунипер для оценки состояния пациентов детского возраста (с 7 до 17 лет) с БА различной степени тяжести, имеющих обычную повседневную нагрузку. Адаптированная русскоязычная версия данного вопросника была выслана Э. Джунипер по почте и дано официальное согласие на его использование в повседневной практике.

Вопросник PAQLQ(S) содержит 23 вопроса, на которые отвечает сам пациент.

*Вопросы оценивают состояние пациента за последние 7 дней по трем областям:*

- ограничение физической активности;
- выраженность симптомов;
- влияние на эмоциональную сферу.

*Ограничение физической активности оценивают по ответам на 5 вопросов:*

- 1) Как астма беспокоила при физических нагрузках (таких как бег, плавание, спортивные занятия, подъем пешком в гору/по лестнице, катание на велосипеде)?
- 2) Как астма беспокоила при проведении времени с животными (например, играл (ла), ухаживал (ла))?
- 3) Как астма беспокоила при общении с друзьями или семьей (играл на переменах, чем-то занимался с семьей)?
- 4) Как сильно астма беспокоила тебя во время занятий, которые ты делал за последнюю неделю?
- 5) Чувствовал, что ты не можешь быть наравне с другими из-за астмы?

*Оценку выраженности клинических симптомов проводят по анализу ответов на 10 вопросов:*

- 1) Наличие кашля;
- 2) Чувствовал (а) себя усталым из-за астмы?
- 3) Беспокоили ли приступы астмы?
- 4) Беспокоило ли свистящее дыхание?
- 5) Беспокоило ли чувство, как будто твоя грудная клетка плотно спеленута?
- 6) Беспокоила ли одышка?
- 7) Как часто просыпался (-лась) ты ночью из-за астмы?
- 8) Как часто чувствовал (а), что ты задыхаешься из-за астмы?
- 9) Как часто плохо спал (а) ночью из-за астмы?
- 10) Как часто было трудно сделать глубокий вдох?

*Эмоциональную сферу оценивают по следующим 8 вопросам:*

- 1) Как часто чувствовал себя расстроенным (ой), огорченным (ой), потому что из-за астмы не мог (ла) делать то, что хотелось?

2) Чувствовал (а) себя беспокойным (ой) или встревоженным (ой) из-за астмы?

3) Чувствовал (а), что злишься на то, что у тебя астма?

4) Как часто был (а) в плохом настроении из-за астмы?

5) Как часто чувствовал (а) себя не таким (ой) как все или отвергнутым (ой) из-за астмы?

6) Как часто чувствовал себя расстроенным (ой), огорченным (ой) из-за того, что не мог (ла) быть наравне с другими?

7) Как часто чувствовал (а) себя неуверенно или стеснялся (ась) из-за астмы?

8) Как часто был (а) напуган (а) приступом астмы?

Вопросы из разных разделов идут вперемешку.

Ответы оценивают в баллах от 1 до 7, где 1 балл – максимальное отрицательное влияние астмы на КЖ, а 7 баллов – отсутствие негативного влияния болезни. Каждому баллу соответствует определенная описательная характеристика влияния болезни на повседневную жизнь пациента: 1 балл – все время/чрезвычайно беспокоило; 2 балла – почти все время/сильно беспокоило; 3 балла – часто/достаточно беспокоило; 4 балла – иногда/несколько беспокоило; 5 баллов – редко/немного беспокоило; 6 баллов – почти никогда/редко беспокоило; 7 баллов – никогда/не беспокоило.

Подсчет набранных баллов осуществляют путем получения среднего арифметического, как по областям в отдельности, так и по всему вопроснику в целом. Наименьшим клинически значимым достоверным изменением считают изменение более чем на 0,5 балла.

Статистический анализ результатов осуществляли в программе SPSS v.14.0 RU for Windows (SPSS Inc., США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Данные анализировали с помощью описательной и аналитической статистики: средние значения, стандартные отклонения, минимум, максимум, 95% доверительных интервалов, критерий Стьюдента. Сравнение парных данных в группах (до-после) выполняли при помощи непараметрических методов с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона. Вероятность ошибки  $p < 0,05$  расценивали как значимую,  $p < 0,001$  – как очень значимую,  $p < 0,0001$  – как максимально значимую.

### Результаты и их обсуждение

Был проведен анализ вопросника Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire у 47 детей с БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения. Все дети дополнительно к базисной терапии получали омализумаб, но длительность применения препарата была различной.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от длительности применения ГИБП: дети 1-й группы исходно не получали лечение омализумабом, препарат назначали в нашей клинике во время данного исследования; дети 2-й группы на момент начала исследования уже получали данный препарат  $\geq 16$  нед, оценку КЖ проводили с разницей в 6 месяцев.

В 1-й группе, в которую вошли 13 человек, оценку КЖ проводили исходно до начала терапии омализумабом (1-я точка), повторная оценка – через 6 месяцев на фоне терапии ГИБП (2-я точка) (рис. 1). Показатели вопросника RAQLQ(S) на фоне стандартной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов до назначения омализумаба были низкими: средний суммарный балл составлял 3,94 (2,88; 4,73). У всех пациентов отмечалось ограничение физической активности, что отражалось в низких баллах – 3,87 (2,55; 4,8). Наличие ежедневных симптомов у детей нашло подтверждение в невысоких баллах соответствующего раздела – 3,82 (3,1; 4,53). У всех пациентов 1-й группы неконтролируемое тяжелое течение БА существенно влияло и на эмоциональную сферу – средний балл до начала терапии ГИБП составил 4,14 (3,19; 5,22). Однако через 6 месяцев после начала терапии рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами достоверно повысился средний суммарный балл КЖ до 5,54 (4,3; 6,72) ( $p=0,002$ ), также достоверно улучшились показатели, отражающие ограничения повседневной активности (5,28 (4,2; 6,4),  $p=0,005$ ), выраженности симптомов 5,58 (4,35; 6,79),  $p=0,003$ ) и влияние на эмоциональную сферу (5,71 (4,45; 6,94),  $p=0,004$ ).

У всех детей 1-й группы улучшился показатель теста по контролю над астмой: средний балл АСТ-теста до начала терапии – 16 (13; 22), через 6 месяцев – 19,23 (16; 24,5) ( $p=0,19$ ), при оценке объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) не было выявлено существенных изменений – оставался в том же диапазоне: до – 97,74 (89; 113,4), через 6 мес – 96,85 (84,15; 106,1) ( $p=0,90$ ).

Во 2-й группе, которую составили 34 человека, оценку КЖ осуществляли на фоне терапии омализумабом, которая продолжалась  $\geq 16$  нед (min 16 нед, max 5,5 лет) (1-я точка), повторную оценку КЖ проводили через 6 месяцев (2-я точка) (рис. 2). Показатели вопросника RAQLQ(S) на фоне ГИБП в дополнение к стандартной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов были средними: средний суммарный балл составлял 5,49 (4,97;





6,52), при оценке КЖ через 6 месяцев суммарный балл вопросника существенно не изменился 5,43 (4,38; 6,46) ( $p=0,764$ ). При анализе баллов по разделам также не было выявлено существенных изменений: ограничение повседневной активности (1-я точка – 5,39 (4,85; 6,55), через 6 мес – 5,34 (4,45; 6,55) ( $p=0,99$ ), выраженность симптомов (1-я точка – 5,33 (3,68; 6,45), через 6 мес – 5,2 (3,93; 6,55),  $p=0,59$ ) и влияние на эмоциональную сферу (1-я точка – 5,74 (4,91; 6,72), через 6 мес – 5,49 (4,69; 6,84),  $p=0,92$ ). При сравнении результатов АСТ-теста (1-я точка – 18,41 (15; 22), через 6 мес – 18,71 (16; 22,5),  $p=0,566$ ) и ОФВ<sub>1</sub> (1-я точка – 100,69 (84,15; 106,1), через 6 мес – 103,67 (91,03; 114,63),  $p=0,468$ ) также не было выявлено достоверного улучшения показателей.

**Резюме основного результата.** Представлены результаты оценки КЖ детей с БА, получающих дополнительно к базисной терапии омализумаб (см. таблицу).

Установлено, что у 1-й группы детей, у которых исходно КЖ оценивали до начала терапии ГИБП и повторно через 6 месяцев на фоне

терапии омализумабом, отмечалось достоверно значимое изменение баллов по вопроснику RAQLQ(S). Средний суммарный балл вопросника в 1-й группе улучшился на 29%, что соответствовало улучшению клинической симптоматики. На фоне терапии ГИБП уменьшилась частота эпизодов затрудненного дыхания, сократилась потребность в использовании  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. У всех детей отмечалось улучшение контроля над заболеванием, это подтвердилось при анализе АСТ-теста. Через полгода терапии ГИБП у 3 детей АСТ-тест оценивали в 25 баллов, что соответствует контролируемой БА, у 3 – БА стала частично контролируемой (АСТ от 20 до 24 баллов), у остальных детей баллы соответствовали неконтролируемой БА, однако в среднем отмечалось улучшение общего балла на 4 пункта. У одного ребенка, в связи с достижением контроля над заболеванием, объем ежедневной базисной терапии был уменьшен в 2 раза.

Во 2-й группе детей, которые получали терапию ГИБП  $\geq 16$  нед, показатели как RAQLQ(S), так и АСТ-теста по контролю над БА существенно не изменились. В 1-й точке у 17 человек АСТ-тест составлял  $\geq 20$  баллов (16 – частично контролируемое течение, один – контролируемое течение), через 6 месяцев – у 16 человек АСТ-тест  $\geq 20$  баллов (11 – частично контролируемое течение, 5 – контролируемое течение). Объем базисной терапии в течение исследуемых 6 мес оставался прежним.

Полученные результаты связаны с тем, что выраженное улучшение КЖ уже было достигнуто на фоне довольно длительной терапии ГИБП, а неизменность результатов говорит о стабилизации состояния пациентов.

**Обсуждение основного результата исследования.** Согласно последним мировым данным, оценка эффективности терапии и динамики КЖ

Таблица

Результаты оценки КЖ с помощью вопросника RAQLQ(S)

Показатели, баллы	1-я группа (n=13)			2-я группа (n=34)		
	исходно до назначения ГИБП	через 6 мес применения ГИБП	p	на фоне применения ГИБП $\geq 16$ нед	через 6 мес	p
Суммарная оценка RAQLQ(S)	3,94 (2,88; 4,73)	5,54 (4,3; 6,72)	0,002	5,49 (4,97; 6,52)	5,43 (4,38; 6,46)	0,764
Ограничение активности	3,87 (2,55; 4,8)	5,28 (4,2; 6,4)	0,005	5,39 (4,85; 6,55)	5,34 (4,45; 6,55)	0,99
Выраженность симптомов	3,82 (3,1; 4,53)	5,58 (4,35; 6,79)	0,003	5,33 (3,68; 6,45)	5,2 (3,93; 6,55)	0,59
Эмоциональная сфера	4,14 (3,19; 5,22)	5,71 (4,45; 6,94)	0,004	5,74 (4,91; 6,72)	5,49 (4,69; 6,84)	0,92
АСТ	16 (13; 22)	19,23 (16; 24,5)	0,283	18,41 (15; 22)	18,71 (16; 22,5)	0,566
ОФВ <sub>1</sub> , %	97,74 (89; 113,4)	96,85 (84,15; 106,1)	0,643	100,69 (84,15; 106,1)	103,67 (91,03; 114,63)	0,468
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> , %	12,98 (2,8; 23,25)	9,66 (2; 16)	0,719	11,43 (2,9; 15)	8,78 (5; 12)	0,897

детей с тяжелой БА персистирующего неконтролируемого течения, получающих дополнительно к базисной терапии таргетную биоинженерную терапию, проводится не ранее чем через 16 недель.

В 2013 г. опубликованы данные мониторинга контроля астмы и эффективности терапии омализумабом среди взрослых (Польша): у всех пациентов (n=53) через 16 недель отмечались сокращение обострений, снижение дозы ГКС per os ( $\geq 5$  мг/сут), улучшение показателей ACQ и AQLQ  $\geq 0,5$  балла [11]. Согласно другому исследованию, проведенному в Польше в 2015 г. (n=19), через 16 недель у 47,4% детей по вопроснику PAQLQ и 52,6% детей согласно PACQLQ отмечалось достоверное улучшение баллов, через 52 недели терапии у 63,6% детей по вопроснику PAQLQ существенного изменения ОФВ<sub>1</sub> на 16-й и на 52-й неделях не отмечалось [12]. По результатам мониторинга пациентов старше 18 лет, получающих омализумаб (Великобритания) через 16 недель ОФВ<sub>1</sub> улучшился на 4,5% (p<0,001) и показатель AQLQ – на 1,38 балла (p<0,001), что сохранялось на протяжении всей терапии (p<0,001) [13]. По данным австралийского регистра взрослых пациентов с тяжелой БА (n=180), получающих терапию омализумабом, до начала терапии ГИБП у всех пациентов были недостаточный уровень контроля (средний балл ACQ-5 составил 3,56), низкое КЖ (средний балл AQLQ – 3,57). Через 16 недель показатель составил ACQ $\geq 2$  (p=0,002), AQLQ $\geq 0,5$  балла [14]. В Бразилии был проведен клинический мониторинг пациентов старше 12 лет с тяжелой БА, получающих омализумаб в течение 20 недель. Отмечалось значительное улучшение общего

балла AQLQ через 20 недель в исследуемой группе по сравнению с исходным: средний балл составил 1,2 (p<0,001) [15].

### Заключение

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют, что лечение рекомбинантными гуманизированными моноклональными IgG<sub>1</sub>-антителами, которые селективно связываются с IgE человека – омализумабом, дополнительно к ежедневной базисной терапии оказывает положительное влияние на КЖ детей с БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения.

КЖ является важным параметром, который в совокупности с остальными результатами обследования помогает в конечном итоге составить не только полную картину течения заболевания, но и оценить отношение пациентов и их родителей к бремени болезни. Нельзя забывать, что не только тяжелая, но и легкая степень тяжести БА могут негативно сказываться на повседневной жизни [16]. Ранняя диагностика БА, вовремя назначенное лечение, высокая приверженность к терапии и комплаенс между врачом и пациентом будут способствовать улучшению КЖ не только больных детей, но их родителей.

Таким образом, КЖ может использоваться как один из дополнительных инструментов длительного мониторинга в комплексной оценке эффективности применения таргетной биоинженерной терапии у детей с тяжелой БА персистирующего неконтролируемого течения.

**Конфликт интересов:** авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Илына Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. М., 2016.
2. Fuhlbrigge AL, Guilbert T, Spahn J, Peden D, Davis K. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. *Pediatrics*. 2006; 118: 619–625.
3. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: <http://www.ginasthma.org>
4. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. URL: [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3748.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3748.htm)
5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2010. Социальная педиатрия вып. 10.
6. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, Vollmer WM, Wright RJ, Taggart V. Asthma outcomes: Quality of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (Suppl. 3): S88–123. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.988.
7. Bemt L, Kooijman S, Linssen V, Lucassen P, Muris J, Slabbers G, Schermer T. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 8: 5. doi: 10.1186/1477-7525-8-5.
8. CDC. National Surveillance of Asthma: United States, 2001–2010. URL: [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_03/sr03\\_035.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_035.pdf).
9. Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire. URL: [http://www.qoltech.co.uk/paqlq\\_s.html](http://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html)
10. Bender B, Boulet LP, Chaustre I, Rand C, Weinstein A. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. E. Sabate, ed. Geneva, World Health Organization, 2003: 47–58. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
11. Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 61. doi: 10.1186/s12890-016-0224-2.
12. Sztafińska A, Jerzyńska J, Smejda K, Stelmach W, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I. Assessment of quality of life in asthmatic children and their caregivers after treatment with omalizumab. *Pediatr. Therapeut.* 2015; 5: 3. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000249>
13. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, Niven R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J. Asthma*. 2013; 50 (5): 529–536. doi: 10.3109/02770903.2013.790419. Epub. 2013 May 14.
14. Gibson PG, Reddel H, McDonald VM, Marks G, Jenkins C, Gillman A, Upham J, Sutherland M, Rimmer J, Thien F, Katsoulotos GP, Cook M, Yang I, Katelaris C, Bowler S, Langton D, Robinson P, Wright C, Yozghatlian V, Burgess S, Sivakumaran P, Jaffe A, Bowden J, Wark PA, Yan KY, Kritikos V, Peters M, Hew M, Aminazad A, Bint M, Guo M. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic

asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Internat. Medicine Journal*. 2016; 46 (9): 1054–1062. doi: 10.1111/imj.13166.

15. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, 25 February 2016 EMA/CHMP/89384/2016 Procedure Management and Committees Support Division. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000391/WC500201899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000391/WC500201899.pdf)

16. Gillman A, Douglass JA. What do asthmatics have to fear from food and additive allergy? *Clin. Exp. Allergy*. 2010; 40 (9): 1295–1302. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03528.x. Epub. 2010 May 26.

## РЕФЕРАТЫ

### ВЫРАЖЕННЫЕ ВНУТРИЛЕГОЧНЫЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ АНАСТОМОЗЫ И АНОМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

Задача исследования – определить частоту гистологических признаков нарушения сосудистого и альвеолярного развития легких и выявить наличие внутрилегочных бронхолегочных анастомозов (ВБА) у младенцев и детей, умерших с диагнозом синдром Дауна. Проведен ретроспективный анализ отчетов о вскрытии и гистологическом исследовании легких у 13 детей с синдромом Дауна (возраст: 0–8 лет). Были выявлены гистологические особенности аномального развития легких, включая наличие ВБА. Также была произведена трехмерная реконструкция ВБА. Сравнение проводилось с 4 пациентами того же возраста без синдрома Дауна и с врожденными пороками сердца, вскрытие которых проводилось в тот же период времени. Из 13 пациентов с синдромом Дауна 69% умерли от сердечных заболеваний, 77% имели врожденный порок сердца, а 46% была диагностирована легочная гипертензия. Гистологическое исследование легких у всех пациентов с синдромом Дауна продемонстрировало нарушение альвеолярного

развития у 92% были признаки персистенции двойной капиллярной сети в дистальном легком. Легкие у субъектов с синдромом Дауна часто характеризовались ремоделированием легочной артериальной гипертензии (85%), а у всех пациентов с синдромом Дауна наблюдались увеличенные бронхиальные сосуды и ВБА. Эти признаки наиболее часто проявлялись у пациентов с синдромом Дауна по сравнению с контрольными субъектами. Полученные данные позволяют сделать вывод, что дети с синдромом Дауна, которые умерли от сердечно-легочных заболеваний, часто имеют гистологические признаки нарушения альвеолярного и сосудистого развития легких, включая наличие выраженных ВБА и легочной гипертензии. Авторы предполагают, что дети с синдромом Дауна подвержены риску снижения площади поверхности легкого, что ухудшает кислородный обмен.

Douglas Bush, Steven H. Abman, Csaba Galambos. *The Journal of Pediatrics*, 2017; 180: 156–162.

### МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Достижения в области перинатальной помощи значительно улучшили показатели выживаемости глубоконедоношенных детей, и за последние несколько десятилетий заболеваемость бронхолегочной дисплазией (БЛД) не изменилась, что, вероятно, отражает влияние повышенной выживаемости глубоконедоношенных детей. БЛД остается наиболее распространенным заболеванием в случае преждевременных родов, однако до сих пор ведутся споры относительно определения БЛД, оценки ее тяжести и профилактики данного заболевания. В последних исследованиях основное внимание уделялось вопросам патогенеза и профилактики БЛД у недоношенных детей, в частности, с целью снижения частоты заболеваемости БЛД среди новорожденных в скор-

ректированном возрасте 36 недель. Также особое внимание уделяется вопросам ухода за пациентами с респираторными заболеваниями в ходе курса ранней неонатальной интенсивной терапии.

Steven H. Abman, Joseph M. Collaco, Edward G. Shepherd, Martin Keszler, Milenka Cuevas-Guaman, Stephen E. Welty, William E. Truog, Sharon A. McGrath-Morrow, Paul E. Moore, Lawrence M. Rhein, Haresh Kirpalani, Huayan Zhang, Linda L. Gratny, Susan K. Lynch, Jennifer Curtiss, Barbara S. Stonestreet, Robin L. McKinney, Kevin C. Dysart, Jason Gien, Christopher D. Baker, Pamela K. Donohue, Eric Austin, Candice Fike, Leif D. Nelin. *The Journal of Pediatrics*, 2017; 181: 12–28.