

# Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России

**Д.С. Куличенко**, <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>

**К.С. Павлова** , <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>, [ksenimedical@gmail.com](mailto:ksenimedical@gmail.com)

**О.М. Курбачева**, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

**Н.И. Ильина**, <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

**Введение.** Учитывая распространенность бронхиальной астмы (БА) и особенно тяжелой атопической БА, требующей тщательно отобранной и дорогостоящей терапии, появление среди препаратов иммунобиологической терапии отечественного биосимиляра омализумаба делает выбор лечения для данной категории более доступным. В статье представлены результаты наблюдательного открытого проспективного клинического исследования биоаналогичного препарата омализумаба у пациентов с тяжелой атопической БА.

**Цель исследования** – оценить эффективность и переносимость биосимиляра отечественного производства в условиях обычной клинической практики.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 10 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 55 лет с документально подтвержденной атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, не имевших контроля на момент включения в исследование (ACQ-5  $\geq$  1,5, ОФВ1 < 80% от должных величин (д. в.)). В течение 26 нед. все пациенты получали биосимиляр отечественного производства (омализумаб, Россия) в дозе, рассчитанной согласно инструкции к препарату. Оценка эффективности терапии проводилась с учетом динамики симптомов, результатов заполнения опросника ACQ-5, исследования функции внешнего дыхания, пиковой скорости выдоха, количества обострений БА и использования ресурсов здравоохранения.

**Результаты.** По результатам анализа данных на фоне терапии омализумабом все пациенты продемонстрировали снижение ночных и дневных приступов, уменьшение одышки, снижение потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах. Улучшение контроля над симптомами БА наблюдалось уже через 1 мес. ( $\Delta$  ACQ-5 1,6 [1,2; 2,4] балла,  $p = 0,0002$  в сравнении с исходными данными) с сохранением тенденции к дальнейшему повышению в течение 6 мес. исследования. Отмечено статистически значимое повышение ОФВ1: исходно 56,7% [51,25; 61,8] от д. в.; через 1 мес. 67,5% [63,45; 70,6] от д. в.,  $p = 0,00003$ ; через 6 мес. 80,6% [80,55; 84,05] от д. в.,  $p < 0,001$ . У всех пациентов, получавших терапию биоаналогичным препаратом омализумаб, удалось снизить объем базисной терапии. За 6 мес. наблюдения не зарегистрировано ни одного обострения БА.

**Выводы.** На основании результатов проведенного исследования было показано, что назначение биоаналогичного препарата омализумаб пациентам с тяжелой атопической БА способствует улучшению контроля над симптомами БА, увеличению ОФВ1 и снижению количества обострений и хорошо переносится пациентами.

**Ключевые слова:** атопическая бронхиальная астма, моноклональные антитела, иммунобиологическая терапия, омализумаб, биосимиляр

**Для цитирования:** Куличенко Д.С., Павлова К.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России. *Медицинский совет.* 2022;16(4):15–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23>.

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

## Personalized targeted therapy of moderate and severe atopic asthma in Russia

**Darya S. Kulichenko**, <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>

**Ksenia S. Pavlova** , <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>, [ksenimedical@gmail.com](mailto:ksenimedical@gmail.com)

**Oksana M. Kurbacheva**, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

**Natalia I. Ilina**, <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

**Introduction.** Taking into account the prevalence of asthma and especially severe atopic asthma which requires carefully selected and expensive therapy, the appearance of the domestic biosimilar omalizumab among biological therapy drugs makes the choice of treatment for this category more affordable. The article presents the results of an observational open prospective clinical trial of the omalizumab biosimilar in severe atopic asthma patients.

**The purpose** of this study was to evaluate the efficacy and safety of the domestic production biosimilar in the real clinical practice.

**Materials and methods.** The study involved 10 adult patients aged 19 to 55 years with a diagnosis of moderate to severe uncontrolled persistent asthma treated with medium to high dose ICS and second & more controller ( $ACQ-5 \geq 1,5$ ,  $FEV1 < 80\%$  of the predicted normal value). For 26 weeks all patients received the omalizumab. The evaluation of the efficacy was provided taking into account asthma symptoms improvement the results of ACQ-5, FEV1, PEF, asthma exacerbations and the use of health resources.

**Results.** According to the results of data analysis due to omalizumab all patients demonstrated reducing daily asthma symptoms, nocturnal awakening and night time symptom, shortness of breath and SABA using. An asthma control improvement was observed after 1 month treatment ( $\Delta ACQ-5$  1.6 [1.2; 2.4],  $p = 0.0002$  compared to the baseline data) with a continued tendency to further increase during 6 months of the study. A statistically significant increase in FEV1 was noted (initially, FEV1 56.7% [51.25; 61.8] of the predicted; after 1 month, FEV1 67.5% [63.45; 70.6] of the predicted,  $p = 0.00003$ ; after 6 months, FEV1 80.6% [80.55; 84.05] of the predicted,  $p < 0.001$ ). Omalizumab biosimilar used allowed to reduce the background asthma therapy. No asthma exacerbation was registered due to 26 weeks omalizumab treatment.

**Conclusions.** Based on the results of the study, it was shown that the administration of the omalizumab biosimilar to patients with severe atopic asthma improves control over the symptoms, lung function and reduces the amount of asthma exacerbations, and has a good safety.

**Keywords:** atopic asthma, monoclonal antibodies, immunobiological therapy, omalizumab, biosimilar

**For citation:** Kulichenko D.S., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Ilina N.I. Personalized targeted therapy of moderate and severe atopic asthma in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это распространенное хроническое заболевание легких, характеризующееся наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей<sup>1</sup> [1, 2]. БА – серьезная медико-социальная проблема, так как является одной из важных причин инвалидизации и смертности населения. В настоящее время в мире зарегистрировано 358 млн больных БА, при этом к 2025 г. прогнозируется увеличение числа страдающих этой патологией еще как минимум на 100 млн<sup>2</sup> [1–4]. По данным официальной статистики на конец 2019 г. всего в РФ зарегистрировано 1,5 млн больных БА, но с учетом результатов эпидемиологических исследований предположительная распространенность БА составляет «10 млн чел.»<sup>3</sup> [4–8].

БА – гетерогенное заболевание, представленное различными фенотипами и варьирующееся по тяжести течения, частоте обострений и индивидуальному ответу на фармакотерапию [1, 9].

Несмотря на регулярное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и других противоастматических препаратов, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА не удается достичь полного контроля над симптомами заболевания, что приводит к частым обострениям. Хотя к категории неконтролируемой тяжелой БА относится менее 5% от числа всех пациентов с БА, именно на них приходится 50% экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [9]. Тяжелые обострения требуют стационарного лечения, нередко с использованием реанимационных подразделений, а для лечения любого обострения применяются системные глюкокортикостеро-

иды (сГКС), обладающие выраженными побочными действиями. В конечном счете терапия, приводящая к снижению количества обострений БА, является мерой, сберегающей ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности [10].

Последние десятилетия были посвящены открытиям и изучением биологических эффектов моноклональных антител, которые претерпели огромную трансформацию из объектов для научных исследований в одно из самых современных и эффективных средств лечения пациентов с различной патологией [10–12]. Продолжаются исследования по изучению эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также ранее известных генно-инженерных биологических препаратов с целью расширения спектра показаний. В общей сложности пять моноклональных антител в настоящее время одобрены для лечения тяжелой БА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. Эти препараты продемонстрировали эффективность в лечении БА с улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уменьшением пероральной дозы ГКС у лиц разных возрастных групп [11].

Учитывая центральную роль иммуноглобулина E (IgE) в патогенезе атопической БА, применение анти-IgE моноклональных антител при данной патологии представляет наиболее целесообразным [13].

Снижая уровень циркулирующего свободного IgE, омализумаб препятствует связыванию IgE с высокоаффинными  $Fc\epsilon R1$  и с низкоаффинными  $Fc\epsilon R2$  рецепторами, предотвращая высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов при стимуляции их специфическим аллергеном [13–15]. Посредством уменьшения экспрессии  $Fc\epsilon R1$  на дендритных клетках омализумаб может подавлять процессинг антигена (аллергена) и представление его Т-клеткам. Следовательно, это может препятствовать дифференцировке их в Th2-клетки, подавлению активации Th2-лимфоцитов и приводить к снижению продукции Th2-цитокинов. Таким образом, омализумаб

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

<sup>2</sup> Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

<sup>3</sup> Центр медицинской статистики НИИОЗММ ДЗМ. Режим доступа: <https://niioz.ru/news/vsemirnyy-den-borby-s-bronkhialnoy-astmoy-zabolevaemost-v-moskve/>.

может действовать на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [13–15].

Омализумаб применяется в клинической практике на протяжении более 15 лет в качестве дополнительной терапии при atopической БА тяжелой степени [16–22]. На сегодняшний день накоплен продолжительный опыт успешного применения омализумаба в терапии тяжелой atopической БА и крапивницы [22–29].

В РФ был разработан отечественный биоаналог омализумаба – препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия). В проведенных клинических исследованиях (КИ) биосимиляр Генолар® продемонстрировал сопоставимую с референтным препаратом эффективность и безопасность в лечении персистирующей atopической БА тяжелого течения [30].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы проводилось сравнение эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналогичного препарата омализумаба Генолар® (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в лечении персистирующей atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются при терапии IV степени (Global Initiative for Asthma – GINA 2017), с целью установления их сопоставимости для дополнительной терапии пациентов с БА. В исследование был включен 191 взрослый пациент в возрасте от 18 до 75 лет с неконтролируемой БА на базисной терапии IV степени (GINA 2017). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n = 127) получали препарат омализумаба Генолар® в течение 52 нед., во 2-й группе (n = 64) – препарат омализумаба Ксолар® в течение 26 нед. В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале глобальной оценки эффективности GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness) через 26 нед. сравнительного исследования. По результатам анализа данных было показано, что в популяции пациентов, которые завершили исследование согласно протоколу, доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE в 1-й группе составила 57,4%, во 2-й – 45,2% (p = 0,132). По результатам анализа безопасности продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по частоте развития нежелательных явлений. По результатам анализа частоты выявления общих антилекарственных антител к омализумабу показано отсутствие выработки антител в ответ на введение исследуемых препаратов [30]. В данном исследовании была подтверждена гипотеза не уступающей оригинальному препарату эффективности биоаналога [30].

Вопрос трансляции данных рандомизированных КИ (РКИ) в широкую клиническую практику является актуальным во всех областях медицины, так как пациенты, принимающие участие в РКИ, и пациенты в реальной практике могут отличаться. Критерии включения и невключения в РКИ существенно ограничивают контингент участвующих пациентов по сопутствующей патологии, курению и другим триггерным факторам, оказывающим влияние на течение заболевания.

**Целью** нашего наблюдательного исследования было оценить эффективность и переносимость биоаналогичного омализумаба отечественного производства в условиях обычной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе клиники ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. В открытое наблюдательное проспективное исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, страдающие персистирующей atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения со стажем заболевания более 2 лет и не имевшие контроля БА на момент включения в исследование (Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5)  $\geq$  1,5 балла, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) – менее 80% от должных величин (д. в.)). Диагноз и степень тяжести БА устанавливались в соответствии с критериями GINA 2021. Предварительно у пациентов было получено устное и письменное согласие на участие в 24-недельном наблюдательном исследовании (форма информации для больного и информированного согласия).

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины любой расовой принадлежности;
- возраст от 18 до 75 лет;
- больные с историей персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения не менее 2 лет;
- необходимость коррекции проводимой базисной терапии IV–V степени по GINA (отсутствие контроля);
- способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования;
- пациенты, ранее не получавшие иммунобиологическую терапию.

*Критериями невключения пациентов в исследование являлись:*

- повышенная чувствительность к омализумабу;
- вес пациента и исходный уровень общего IgE, не позволяющие подобрать дозу и режим введения омализумаба согласно инструкции к препарату.

В рамках первого визита всем пациентам проводилась оценка параметров клинико-лабораторного обследования (клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, определение уровня общего IgE в сыворотке крови), аллергологического обследования (определение специфических IgE к респираторным аллергенам в сыворотке крови, Phadia ImmunoCAP), результатов опросника ACQ-5, исследования функции внешнего дыхания (ФВД), показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ). После оценки результатов обследования и при соответствии критериев включения/невключения осуществлялось введение биоаналогичного препарата омализумаба, дозу и режим введения препарата назначали индивидуально в зависимости от веса пациента и исходного уровня общего IgE (в соответствии с инструкцией к препарату).

В дальнейшем пациенты ежедневно в дневниках отмечали выраженность симптомов БА, утром и вечером фиксировали показатели ПСВ, потребность в короткодействующий  $\beta_2$ -агонистов (КДБА).

На контрольных визитах через 1 (2-й визит), 3 (3-й визит) и 6 мес. (4-й визит) врачом-исследователем проводились проверка заполнения ежедневных дневников с оценкой контроля над симптомами БА, исследование функции внешнего дыхания, результатов заполнения опросника ACQ-5, оценка ПСВ, оценка количества обострений БА.

Обострение БА определялось как ухудшение, характеризующееся усилением симптомов, ухудшением показателей внешнего дыхания, увеличением потребности использования КДБА, признаков тахипноэ и тахикардии, снижением насыщения крови кислородом и необходимостью назначения сГКС не менее 3 дней подряд или не менее чем двукратное повышение объема сГКС-терапии для пациентов, исходно находившихся на оральных ГКС.

Также на контрольных визитах врачом-исследователем проводилась оценка использования ресурсов здравоохранения: количество обращений за медицинской помощью (визиты к врачу, вызов бригады скорой помощи); количество госпитализаций; количество дней нетрудоспособности.

#### Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Количественные и порядковые величины представлены в виде  $M [q_{25}; q_{75}]$ , где  $M$  – медиана выборки,  $q_{25}$  –  $q_{75}$  – межквартильный размах ( $q_{25}$  – 25%-й квартиль,  $q_{75}$  – 75%-й квартиль),  $Min$  –  $Max$  – минимальные и максимальные значения.

Сравнение данных опросника и ОФВ1 в различных контрольных точках в пределах одного вида таргетной терапии (омализумаб) проводилось с помощью критерия Фридмана с поправкой на множественность по Данну, различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Характеристика групп пациентов

В исследовании приняли участие 10 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст составил  $42,8 \pm 12,72$  года) с документально подтвержденной атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения (в среднем продолжительность анамнеза заболевания составила  $22,2 \pm 9,01$  года).

Все включенные пациенты получали терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания (IV–V ступени по GINA) и демонстрировали неэффективность проводимой терапии: ACQ-5 –  $2,4 [2,4; 3,6]$  балла, более двух обострений БА за прошедший год, потребовавших применения сГКС курсами более 3 дней. У всех пациентов предварительно были исключены такие факторы отсутствия контроля БА, как неправильная техника выполнения ингаляции препаратов базисной терапии, влияние сопутствующей патологии и используемых препаратов, подтверждена приверженность к лечению.

Из сопутствующих заболеваний все 10 пациентов имели аллергический ринит, 5 пациентов – хронический полипозный риносинусит (у 2 пациентов в анамнезе проводилось хирургическое лечение с последующим рецидивом роста полипов); 4 пациента имели продолжительный стаж курения (более 10 пачка/лет) с развитием сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); 4 пациента имели различные заболевания сердечно-сосудистой системы (в основном артериальную гипертензию и нарушение сердечного ритма), данные заболевания были скомпенсированы соответствующей терапией.

В структуре сенсбилизации превалировала сенсбилизация к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), у 7 пациентов – к аллергенам пыльцы березы, у 6 пациентов – к эпидермальным аллергенам, у 3 – к аллергенам злаковых трав, у 2 – к аллергенам пыльцы сорных трав.

В качестве базисной терапии все пациенты получали высокие или средние дозы иГКС в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА), 6 пациентов дополнительно получали антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), 4 – длительно действующий М-холинолитик (тиотропия бромид) и 3 – пероральные ГКС (табл. 1).

До начала терапии омализумабом у всех пациентов отмечались выраженные нарушения функции дыхания по обструктивному типу (ОФВ1  $56,7\% [51,25; 61,8]$  от д. в.).

Подбор режима и дозы омализумаба проводился с учетом общего уровня IgE (в среднем IgE составил  $197 [110,25; 398,75]$  МЕ/мл) и веса пациента (табл. 2).

#### Оценка эффективности терапии

Все пациенты, закончившие исследование, отметили значительное уменьшение выраженности симптомов БА на фоне терапии омализумабом.

Уже через 1 мес. от начала терапии пациенты продемонстрировали снижение ночных и дневных приступов, уменьшение одышки, потребности в КДБА ( $\Delta$  ACQ-5 через 1 мес. в сравнении с исходными данными составила  $1,6 [1,2; 2,4]$ ,  $p = 0,0002$ ; сохраняла тенденцию к дальнейшему увеличению в продолжении терапии и к 6-му месяцу достигла  $1,8 [1,6; 3,1]$   $p = 0,0001$ ) (рис. 1).

Отмечены статистически значимое улучшение легочной функции и повышение ОФВ1 через 1 мес. от начала терапии омализумабом (ОФВ1  $67,5\% [63,45; 70,6]$  от д. в.,  $p = 0,00003$ ) с тенденцией к последующему увеличению на протяжении всего наблюдения: через 3 мес. ОФВ1  $80,6\% [74,15; 82,6]$  от д. в. и через 6 мес. ОФВ1  $80,6\% [80,55; 84,05]$  от д. в. (рис. 2).

#### Оценка объема применяемой противоастматической базисной терапии

В первую очередь хотелось бы отметить возможность уменьшения вплоть до полной отмены сГКС у 3 пациентов на фоне терапии омализумабом: снижение дозы начинали через 4 нед. от старта терапии Геноларом® по индивидуальной схеме в зависимости от исходной дозы и при условии сохранения контроля над симптомами БА. У 2 пациентов удалось уйти от дополнительного контролирующего препарата (тиотропия бромида или монтелукаста).

● **Таблица 1.** Оценка используемой базисной терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой исходно и через 6 месяцев от начала терапии омализумабом

● **Table 1.** Evaluation of the backbone therapy used in patients with moderate to severe bronchial asthma at baseline and 6 months after initiation of omalizumab therapy

Пациент	Исходно, до терапии омализумабом (доза в сутки)	Через 6 месяцев от начала лечения омализумабом (доза в сутки)
1	Будесонид/формотерол 960/27 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
	Тиотропия бромид 5 мкг	
2	Будесонид/формотерол 960/27 мкг	Будесонид/формотерол 960/27 мкг
	Тиотропия бромид 5 мкг	Тиотропия бромид 5 мкг
	Метилпреднизолон 4 мг	
3	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Тиотропия бромид 5 мкг	Тиотропия бромид 5 мкг
4	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	
5	Флутиказона пропионат/ сальметрол 500/100 мкг	Флутиказона пропионат/ сальметрол 500/100 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
6	Будесонид/формотерол 800/24 мкг	Будесонид/формотерол 800/24 мкг
	Метилпреднизолон 4 мг	
7	Будесонид/формотерол 960/27 мкг	Будесонид/формотерол 960/27 мкг
	Тиотропия бромид 5 мкг	Тиотропия бромид 5 мкг
	Метилпреднизолон 4 мг	
8	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
9	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
10	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг

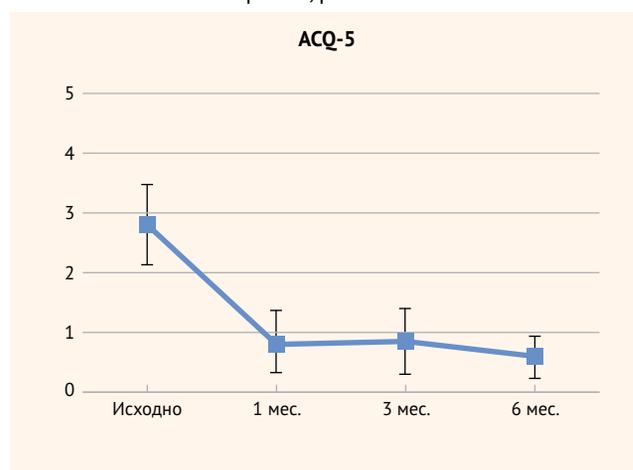
● **Таблица 2.** Дозы и режим введения омализумаба

● **Table 2.** Posology and dosing schedule of omalizumab

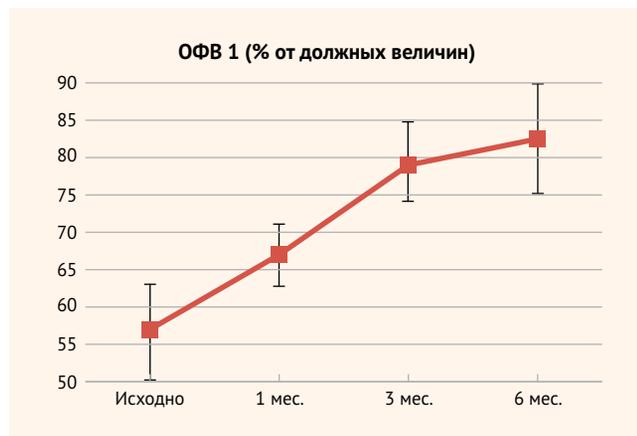
Пациент	Доза омализумаба, мг	Режим введения
1	150	1 раз в 4 недели
2	600	1 раз в 2 недели
3	600	1 раз в 4 недели
4	300	1 раз в 4 недели
5	300	1 раз в 4 недели
6	300	1 раз в 4 недели
7	300	1 раз в 4 недели
8	300	1 раз в 4 недели
9	150	1 раз в 4 недели
10	450	1 раз в 4 недели

● **Рисунок 1.** Динамика оценки ACQ-5 у пациентов на фоне терапии омализумабом в контрольных точках,  $p = 0,0002$

● **Figure 1.** Changes in ACQ-5 scores in patients taking omalizumab at control points,  $p = 0.0002$



- **Рисунок 2.** Динамика оценки ОФВ1 (% от должных величин) у пациентов на фоне терапии омализумабом в контрольных точках,  $p = 0,00003$
- **Figure 2.** Changes in FEV1 evaluation (% of due values) in patients taking omalizumab at control points,  $p = 0.00003$



#### Оценка использования ресурсов здравоохранения

Ни у одного из пациентов в течение 6 мес. лечения омализумабом не отмечалось обострения БА, потребовавшего применения сГКС курсом более 3 дней. В связи с улучшенным контролем над симптомами пациенты не имели необходимости внепланового обращения за медицинской помощью по поводу БА, не нуждались в вызовах скорой медицинской помощи и не были госпитализированы по поводу обострения БА. В связи с отсутствием обострений не отмечено пропуска дней на рабочем месте.

#### Оценка нежелательных явлений

На протяжении всего периода наблюдения ни у одного пациента не было отмечено нежелательных явлений, связанных с введением препарата, что свидетельствовало о хорошем профиле безопасности биоаналогичного омализумаба.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент О.К.А., 42 года, обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке, кашель с выделением светлой мокроты, заложенность носа.

**Анамнез заболевания.** Страдает БА с 15 лет, когда на фоне острой пневмонии впервые развился приступ удушья, получал небулайзерную бронхолитическую терапию. В последующем отмечал повторные приступы затруднения дыхания, свистящее дыхание при массивном контакте с домашней пылью, на фоне простудных заболеваний. В качестве базисной противоастматической терапии вначале получал флутиказона пропионат / сальметерол 500/100 мкг/сут. В дальнейшем в связи с отсутствием контроля терапия была изменена, в течение последних 12 мес. получал будесонид/формотерол 960/27 мкг/сут, тиотропия бромид 5 мкг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут; при этом сохранялись малопродуктивный кашель, одышка. В связи с тяжелым течением БА неоднократно проводились курсы сГКС (за последние 12 мес. 2 обострения, потребовавшие стационарного лечения), частые курсы антибактериальной терапии по поводу обострений бронхита и пневмоний (в анамнезе 7 рентгенологически под-

твержденных пневмоний). В общей сложности за предыдущие 12 мес. по причине нетрудоспособности пациент не посещал работу в течение 34 дней.

**Данные объективного осмотра.** Рост 161 см, масса тела 64 кг. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание умеренно затруднено. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются множественные сухие хрипы по всем полям аускультации. Частота дыхания (ЧД) 18–19 в мин,  $SpO_2 = 95\%$ . Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин. Артериальное давление (АД) 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Показатель при оценке контроля БА по АСQ-5 – 2,6 балла.

**Лабораторно-инструментальные данные.** При обследовании уровень эозинофилов периферической крови 240 кл/мкл. При проведении спирометрии была выявлена выраженная бронхиальная обструкция: ОФВ1 1,86 л (59% от д. в.), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 2,85 л (72% от д. в.), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) 2,29 л (60% от д. в.), индекс Тиффно (ИТ, отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ) 82%. Тест на обратимость бронхиальной обструкции положительный (прирост ОФВ1 после ингаляции 400 мкг салбутамола составил +12,6%, +234 мл). Пациент не имел ошибок в технике использования ингаляторов базисной терапии и имел высокую приверженность к лечению.

**Аллергологическое обследование.** При определении специфических IgE была выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам и аллергенам пыльцы деревьев. Общий IgE 73 МЕ/мл.

**Клинический диагноз:** БА, смешанная форма (атопическая и неаллергическая), тяжелого течения, ГКС-зависимая, неконтролируемая. Дыхательная недостаточность (ДН) 0–1-й степени. Аллергический ринит, конъюнктивит, персистирующее течение. Сенсibilизация к бытовым аллергенам. Латентная сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз иГКС/ДДБА и сГКС послужило основанием для подключения таргетной терапии – омализумаба 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Через 1 мес. от начала лечения пациент отметил значительное улучшение самочувствия: уменьшились одышка, кашель и частота приступов затрудненного дыхания, что подтвердилось результатами функционального обследования и позволило начать снижение сГКС. При мониторинге состояния пациента через 6 мес. от начала терапии отмечалось дальнейшее улучшение показателей спирометрии – ОФВ1 2,57 л (81%), контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. За 6 мес. лечения омализумабом обострений БА не было, несмотря на изменения в базисной терапии – отмену сГКС, соответственно, пациент не нуждался в открытии листка нетрудоспособности и ни разу не пропустил работу по причине обострения БА. Пациент через 6 мес. от начала лечения отметил полное отсутствие одышки, в связи с этим он возобновил занятия спортом – бег на расстояние 4–5 км без признаков одышки, кашля или приступов затрудненного дыхания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка С.Д.С., 19 лет, обратилась с жалобами на ежедневные приступы затрудненного дыхания, одышку при физической нагрузке, сухой кашель, заложенность носа, отсутствие обоняния в течение 4 лет.

**Анамнез заболевания.** С 5 лет отмечала сезонные (апрель – май) симптомы ринита, конъюнктивита с тенденцией к утяжелению проявлений и расширению сезона (до конца августа). В возрасте 12 лет диагностирован полипозный риносинусит (ПРС), была проведена эндоскопическая полипотомия носа (FESS). В возрасте 14 лет в сезон пыления причинно-значимых аллергенов впервые развился приступ удушья, использовала бронхолитические средства ситуационно. В последующем стала отмечать ежедневные приступы удушья, пульмонологом по месту жительства выставлен диагноз БА, назначен будесонид/формотерол 640/18 мкг/сут. В плане ПРС через 2 года после первой FESS отмечен рецидив роста полипов в полости носа, верхнечелюстных и лобных пазух, выполнена повторная FESS, дополнительно назначен монтелукаст 10 мг/сут, однако через 3 года отмечено повторное произрастание полипов, и выполнена 3-я FESS. Течение БА нестабильное, сохраняются ежедневные приступы затруднения дыхания, преимущественно при физической нагрузке, а также сезонные обострения (апрель – август). Курсов аллерген-специфической иммунотерапии не получала.

**Данные объективного осмотра.** Рост 166 см, масса тела 62 кг. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание затруднено. При аускультации дыхание ослабленное, при форсированном выдохе выслушиваются сухие высокочастотные хрипы. ЧД 18 в мин, SpO<sub>2</sub> = 99%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 72 уд/мин. АД = 115/72 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Показатель при оценке контроля БА по ACQ-5 – 2,8 балла.

**Лабораторно-инструментальные данные.** При обследовании уровень эозинофилов периферической крови 450 кл/мкл. Спирометрия: ОФВ1 2,43 л (73% от д. в.), ЖЕЛ 3,55 л (92% от д. в.), ФЖЕЛ 3,43 л (90% от д. в.), ИТ 68%. Тест на обратимость бронхиальной обструкции положительный (прирост ОФВ1 после ингаляции 400 мкг салбутамола составил +23.5%, +570 мл). Пациентка не имела ошибок в технике использования ингаляторов базисной терапии и имела высокую приверженность к лечению.

**Аллергологическое обследование.** При определении специфических IgE была выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав. Уровень общего IgE 183 МЕ/мл.

**Заключение оториноларинголога.** Слизистая оболочка полости носа розовая, отечна. Носовые ходы obturированы полипами мелких и средних размеров, серо-розового цвета, не кровоточащих при прикосновении. Нижние носовые раковины гипертрофированы, обильное слизистое отделяемое.

**Гистологическое исследование.** Эозинофильный тип ПРС. Выраженная клеточная инфильтрация, соответствующая 3-й степени (более 400 клеток в 10 полях зрения).

**Клинический диагноз:** БА, атопическая форма, среднетяжелого течения, частично контролируемая. ДН 0-й степени. Аллергический ринит, персистирующее течение, фаза умеренных клинических проявлений. Аллергический конъюнктивит, персистирующий, вне обострения. Рецидивирующий ПРС. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам из пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз ИГКС/ДДБА и наличие высокой степени сенсibilизации к широкому спектру аллергенов послужили основанием для назначения таргетной терапии – омализумаба 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Через 1 мес. от начала лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: уменьшились одышка и частота приступов затрудненного дыхания, улучшилось носовое дыхание. При мониторинговании состояния пациентки через 3 и 6 мес. от начала терапии отмечалось улучшение показателей спирометрии – ОФВ1 3,37 л (101% от д. в.), контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. За 6 мес. лечения омализумабом обострений БА не было. При эндоскопическом осмотре полости носа было зафиксировано значительное уменьшение полипозных разрастаний через 1 мес. от начала лечения без необходимости хирургического вмешательства. Пациентка отметила уменьшение заложенности носа, потребности в деконгестантах и появление обоняния (через 3 мес. от начала лечения).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате открытого наблюдательного проспективного КИ по применению биоаналогичного омализумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атопической БА было показано, что его назначение способствует снижению частоты дневных и ночных приступов, потребности в препаратах симптоматической терапии, улучшению легочной функции (увеличение ОФВ1). Улучшение контроля над симптомами БА, в свою очередь, ведет к снижению количества обострений и в конечном счете к уменьшению использования ресурсов здравоохранения. Отсутствие нежелательных явлений при применении омализумаба в нашем исследовании соответствует литературным и клиническим данным по его применению при БА и свидетельствует о высокой безопасности терапии.

Появление биоаналогичного препарата омализумаба (Генолар®) на российском рынке делает выбор лечения для пациентов с тяжелой атопической БА более доступным, способствует независимости от зарубежных производителей и демонстрирует развитие российской фармацевтической промышленности. 

Поступила / Received 28.01.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022  
Принята в печать / Accepted 20.02.2022

## Список литературы / References

- Shah R., Saltoun C.A. Chapter 14: Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1 Suppl.):47–50. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3547>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. 114 с. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359>. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359>.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
- Osborne M., Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):3–4. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61702-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61702-4).
- Platts-Mills T.A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):3–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.048>.
- Сыров В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016;(3):20–33. Режим доступа: <https://journal.adair.ru/download/1401/>. Syrov V.V. The concepts of epidemiology and prevention capabilities of asthma at the present stage. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2016;(3):20–33. (In Russ.) Available at: <https://journal.adair.ru/download/1401/>.
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
- Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Бобков А.П. Первые результаты наблюдательного исследования (регистр) у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в 57 регионах РФ. В: *Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента*. М.: НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 2021. С. 227–241. Kravchenko N.Yu., Belevsky A.S., Bobkov A.P. The first results of an observational study (register) in patients with severe bronchial asthma in 57 regions of the Russian Federation. In: *Proceedings of the Research Institute of Health Organization and Medical Management*. Moscow: Research Institute of Health Organization and Medical Management; 2021, pp. 227–241. (In Russ.)
- Ненасева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы. *Медицинский совет*. 2013;(6):16–26. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1199>. Nenasheva N.M. Treatment options for severe bronchial asthma: reality and prospects. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(6):16–26. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1199>.
- Pfaller B., José Yepes-Nuñez J., Agache I., Akdis C.A., Alsalamah M., Bavbek S. et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy.* 2021;76(1):71–89. <https://doi.org/10.1111/all.14282>.
- Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
- Kroes J.A., Zielhuis S.W., van Roo E.N., Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:113978. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113978>.
- Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):459–465. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.053>.
- Ishizaka K., Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.* 1967;99(6):1187–1198. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/99/6/1187.long>.
- Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D., Togias A., Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):527–530. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.032>.
- MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B., Alhossan A., Lee C.S., Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(5):553–569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.
- Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M., Jarjour N.N., Steel M., Chung K.F. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):583–593. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1651OC>.
- Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Oguma T., Otsuka K. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(4):470–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2014.06.004>.
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q., McAlary M., Fowler-Taylor A., Cioppa G.D. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):184–190. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117880>.
- Solèr M., Matz J., Townley R., Buhl R., O'Brien J., Fox H. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18(2):254–261. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00092101>.
- Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., Ayre G., Blogg M., Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004;59(7):701–708. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00533.x>.
- Chippes B.E., Lanier B., Milgrom H., Deschildre A., Hedlin G., Szeffer S.J. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1431–1444. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.002>.
- Lai T., Wang S., Xu Z., Zhang C., Zhao Y., Hu Y. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8191. <https://doi.org/10.1038/srep08191>.
- Molimard M., Mala L., Bourdeix I., Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med.* 2014;108(4):571–576. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>.
- Solidoro P., Patrucco F., de Blasio F., Brussino L., Bellocchia M., Dassetto D. et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
- Rabe K.F., Calhoun W.J., Smith N., Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy.* 2011;66(9):1142–1151. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
- Frix A.N., Schleich F., Paulus V., Guissard F., Henket M., Louis R. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:113944. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113944>.
- Alvares L., Kumar P., Muthukumar M., Lesperance S., Katsaounou P. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma. *Value Health.* 2017;20(9):A652–653. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1530>.
- Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck N., Bauters W. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.
- Ненасева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В. и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020;30(6):782–796. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>. Nenasheva N.M., Averyanov A.V., Il'ina N.I., Avdeev S.N., Osipova G.L., Rubanik T.V. et al. Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pulmonologiya.* 2020;30(6):782–796. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.

---

**Информация об авторах:**

**Куличенко Дарья Семеновна**, аспирант, младший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Павлова Ксения Сергеевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ksenimedical@gmail.com

**Курбачева Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе – главный врач, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Information about authors:**

**Darya S. Kulichenko**, Post-Graduate Student, Junior Researcher of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

**Ksenia S. Pavlova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ksenimedical@gmail.com

**Oksana M. Kurbacheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

**Natalia I. Ilina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Clinical Work – Chief Physician, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia