

- Rudiger A., Ruschitzka F., Seferovic P., Sionis A., Teerlink J.R., Thum T., Varpula M., Weinstein J.M., Yilmaz M.B. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1298-1314. DOI: 10.1002/ejhf.1831. PMID: 32347648.
4. IBM SPSS Statistics. WeightedKappa [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.ibm.com/docs/ru/spss-statistics/saas?topic=features-weighted-kappa>
5. Panattoni G., Monzo L., Gugliotta M., Proietti G., Tatangelo M., Jacomelli I., Zimbardo G., Meringolo F., Fedele E., Calò L. Optimal management of patients after acute coronary syndrome // Eur Heart J Suppl. – 2023. – Vol. 25, Suppl C. – P. C84-C89. DOI: 10.1093/eurheartj/suad039. PMID: 37125273; PMCID: PMC10132559.
6. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. e618-e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617.

**УДК: 615.234-375**

## **НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КСОЛАР В УЗБЕКИСТАНЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

Суяров А.А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Очилов С.И\*.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,  
Ташкентский педиатрический медицинский институт\*

### **ХУЛОСА**

*Тадқиқотнинг мақсади* атопик бронхиал астма билан оғриган беморларда ксоларнинг иммунологик кўрсаткичлар ва периферик қон параметларига таъсирини ўрганишдан иборат.

**Материаллар ва усуллари.** 150 мг дозадан ксолар (Novartis, Норвегия) препаратини қабул қилган атопик бронхиал астма билан оғриган 23 нафар беморлар тадқиқотга олинди. Барча беморларда даволашдан олдин ва кейин умумий қон таҳлили, IgE ва лимфоцитлар, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95 субпопуляция кўрсаткичларини ўз ичига олган иммун статус ҳолати ўрганилди.

**Натижалар.** Нейтрофилларнинг мутлақ сонининг ишончли пасайини ( $p<0.05$ ) ва ЭЧТнинг камайтириши тенденцияси кузатилди. CD16 нинг нисбий ва мутлақ миқдорлари ва CD23 нинг эса нисбий миқдорининг сезиларли ( $p<0.05$ ) камайши аниқланди. CD23 кўрсаткичи - бу аллергия ривожланиши ва аллергик ялигланиши медиаторларини, шу жумладан IgE ишлаб чиқарилиши учун масъул бўлган лимфоцитларнинг кичик тури ҳисобланади.

**Хулосалар:** 1. Ксолар препарати CD16 кўрсаткичининг нисбий ва мутлоқ ҳамда CD23 -нисбий миқдорларини пасайтиради.

2. Ксоларни бир марталик юборилиши IgE миқдорининг ошишига олиб келади.

**Калим сўзлар:** атопик бронхиал астма, ксолар, иммун статус, IgE, периферик қон кўрсаткичлари.

Бронхиальная астма (БА) является одним из широко распространённых заболеваний дыхательных путей, и её лечение, несмотря на все успехи фарма-

### **SUMMARY**

*The aim of the study was to investigate the effect of Xolair on immunological parameters and peripheral blood parameters in patients with atopic bronchial asthma.*

**Materials and methods.** The study involved 23 patients with atopic bronchial asthma who were administered Xolair at a dose of 150 mg (Novartis, Norway). All patients underwent a general blood test, Ig E and immune status, including determination of the level of lymphocytes, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95, before and after treatment.

**Results.** A significant decrease in the absolute number of neutrophils ( $p<0.05$ ) is noted, and a tendency towards a decrease in ESR is detected. A significant decrease in the relative and absolute CD16 index and the relative CD23 index is revealed. CD23 is a subtype of lymphocytes responsible for the development of allergies and producing mediators of allergic inflammation, including IgE.

**Conclusions:** 1. Xolair reduces the levels of relative and absolute CD16 and relative CD23.

2. A single administration of Xolair causes an increase of IgE levels.

**Keywords:** atopic bronchial asthma, Xolair, IgE, immune status, peripheral blood parameters.

кологии, представляет собой весьма трудную задачу. Частота трудно контролируемой БА в странах СНГ достигает 30% [1]. Существенный вклад в утяжеле-

ние течения БА вносит сезонная аллергия, связанная с цветением растений. Вот почему бронходилататоры, глюкокортикоиды, применённые как системно, включая ретростернальное их введение, так в виде ингаляторов, не всегда оказывают необходимый эффект в лечении БА. Учитывая тот факт, что при БА важное место занимает Ig E, повышающийся при аллергии и атопической форме БА, в настоящее время разработан генно-инженерный препарат омализумаб (Ксолар), являющийся его блокатором [1,3,4,6]. Он широко применяется в лечении различных аллергических заболеваний и атопической формы БА во всем мире, но в Узбекистане до недавнего времени практически не использовался. В силу того, что в каждой стране, ввиду её географического положения своей пейзаж аллергенов, и в первую очередь растительных, влияния Ксолара на иммунологические показатели при аллергических заболеваниях будет отличаться в зависимости от географического региона, что представляет интерес для изучения [1].

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение влияния Ксолара на иммунологические показатели и показатели периферической крови у больных атопической формой БА.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 23 больных атопической формой БА, из них 5 мужчин. Средний возраст составил  $39,35 \pm 4,73$  лет, средняя продолжительность заболе-

вания –  $8,16 \pm 3,26$  лет. Диагноз БА устанавливался согласно классификации GINA (2019) после клинико-инструментального обследования. Ранее эти пациенты получали различные ингаляторы, включая глюкокортикоидные, а также ретростернальную гормонотерапию. Однако ранее проводимое лечение было малоэффективным. Препарат Ксолар в дозе 150 мг (фирма Новартис, Норвегия) вводился подкожно после полного клинико-иммунологического обследования в утренние часы после еды. Всем пациентам до и после лечения выполнялся общий анализ крови, общий Ig E и иммунный статус, включающий определение уровня лимфоцитов, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95. Определение уровня общего Ig E проводилось ИФА-методом согласно инструкции фирмы-производителя. Повторное исследование общего анализа крови и иммунологических показателей проводилось спустя 4 недели после введения Ксолара. Контрольная группа составила 20 здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета программ Statistica 12.0. Достоверным считался показатель при значении  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены данные изменения общего анализа крови на фоне лечения Ксоларом.

Таблица 1

#### Влияние Ксолара на гематологические показатели

№	Показатель	До лечения	После лечения
1	Лейкоциты, 10 <sup>6</sup> /л	$8,98 \pm 0,66$	$7,17 \pm 0,54$
2	Нейтрофилы, 10 <sup>6</sup> /л	$5,45 \pm 0,66$	$3,90 \pm 0,49^*$
3	Лимфоциты, 10 <sup>6</sup> /л	$2,51 \pm 0,21$	$2,30 \pm 0,16$
4	Моноциты, 10 <sup>6</sup> /л	$0,51 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,04$
5	Эозинофилы, 10 <sup>6</sup> /л	$0,54 \pm 0,13$	$0,48 \pm 0,14$
6	Базофилы, 10 <sup>6</sup> /л	$0,03 \pm 0$	$0,03 \pm 0,01$
7	Нейтрофилы, %	$57,48 \pm 2,88$	$53,32 \pm 3,02$
8	Лимфоциты, %	$29,8 \pm 2,33$	$33,22 \pm 3,04$
9	Моноциты, %	$5,76 \pm 0,28$	$6,32 \pm 0,30$
10	Эозинофилы, %	$6,87 \pm 1,67$	$6,63 \pm 1,79$
11	Базофилы, %	$0,41 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,16$
12	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	$4,51 \pm 0,09$	$4,60 \pm 0,13$
13	Гемоглобин, г/л	$130,43 \pm 2,61$	$130,44 \pm 4,36$
14	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	$338,74 \pm 18,36$	$302,11 \pm 27,06$
15	СОЭ, мм/ч	$17,75 \pm 3,08$	$11,13 \pm 3,08$

Примечание: \*-достоверность между показателями до и после лечения.

Известно, что Омализумаб, как антитело, направленное против IgE, значительно снижает количество эозинофилов и их активность в дыхательных путях у пациентов с бронхиальной астмой, особенно у тех, кто страдает атопической астмой. Это приводит к уменьшению эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя бронхов и снижению уровня эозинофилов в мокроте. Однако влияние на эозинофилы периферической крови менее заметно, хотя было обнаружено в ряде исследований [4,5,8].

Из результатов таблицы 1 видно, что отмечается достоверное снижение абсолютного числа нейтрофилов ( $p < 0,05$ ), и обнаруживается тенденция к снижению СОЭ. Других изменений форменных элементов крови не выявлено, что вполне возможно связано с малым числом наблюдений. Снижение уровня СОЭ обусловлено влиянием Ксолара на белки, участвующие в процессе аллергического воспаления. Влияние же Ксолара на нейтрофилы более опосредовано и связано, с одной стороны, с влиянием на Ig E, оказы-

вающего определенное влияние на все клетки крови, с другой – угнетением аллергического воспаления, и как следствие, снижением этого показателя [3,4,5]. Следует отметить, что обнаруживается тенденция к снижению лейкоцитов на фоне лечения, что также связано с этим фактом. Вероятно, по мере увеличения числа наблюдений будет выявлено влияние Ксолара и на другие показатели клеточных элементов крови. Наше исследование не выявило изменения

уровня эозинофилов в крови, что вероятно является нашей региональной особенностью. Следует также отметить, что показатели периферической крови существенно не отличались от значений здоровых лиц.

Далее нами изучалась динамика иммунологических показателей пациентов атопической БА. В таблице 2 приведены результаты иммунологических изменений при лечении Ксоларом.

Таблица 2

**Динамика иммунологических показателей при лечении Ксоларом**

№	показатель	до лечения	после лечения	здоровые
1	IgE, мг/л	453,12±116,89	950,89±387,78	19,51±1,7
2	Лейкоциты, 106/л	5404,35±420,17	6228,57±1353,78	6787,75±161,7
3	Лимфоциты, %	29,26±1,26	26,71±2,67	30,1±1,1
4	Лимфоциты, абс	1491,91±77,90	1535,29±225,23	2043±147
5	CD3,%	46,09±2,77*	54,14±7,13	57,5±1,6
6	CD3, абс	704,13±71,24*	883,57±236,11	1189±89
7	CD4,%	26,39±2,74*	36,43±9,23	36,2±1,03
8	CD4, абс	378,13±41,72*	559,28±203,87	752±61
9	CD8,%	18,96±1,79	17,71±2,32	22,4±1,2
10	CD8, абс	277,17±32,08*	258,43±52,67*	475±42
11	CD4/CD8	1,49±0,11	1,94±0,28	1,56±0,01
12	CD16,%	15,22±1,40*	12,0±1,65**	11,9±0,8
13	CD16, абс	227,74±28,91	166,57±15,97*,**	286±27
14	CD20,%	19,09±1,33	17,86±2,52	22,3±0,6
15	CD20, абс	273,69±18,97*	252,57±29,50*	449±37
16	CD23,%	14,09±0,91	10,0±1,43*,**	16,83±0,43
17	CD25,%	14,74±1,49*	12,57±1,06*	20,1±0,7
18	CD95,%	15,17±0,77*	15,99±1,77*	28,0±1,1

Примечание: \*- достоверность между показателями и здоровыми лицами ( $p<0,05$ ).

\*\*- достоверность между показателями до и после лечения ( $p<0,05$ ).

Ранее было показано, что омализумаб (Ксолар) влияет на Т-клетки при бронхиальной астме, прежде всего, снижая количества определенных подтипов Т-клеток и связанных с ними воспалительных цитокинов, а не напрямую изменяет их функцию. Так, омализумаб может приводить к снижению количества Т-клеток, экспрессирующих ГМ-КСФ, ИЛ-2 и ИЛ-13 в дыхательных путях и периферической крови. Это снижение количества Т-клеток и их медиаторов воспаления способствует общему противовоспалительному эффекту омализумаба при астме. Однако во многих случаях этого не происходит, и ряды считают, что Ксолар не влияет на Т-клетки [2,7].

Из результатов таблицы выявляется достоверное снижение относительного и абсолютного показателя CD16 и относительного показателя CD23. CD23 являются субтипом лимфоцитов, ответственных за развитие аллергии и вырабатывающих медиаторы аллергического воспаления, включая IgE. Ввиду прямого блокирующего эффекта Ксолара на синтез IgE происходит снижение уровня CD23 [2,3]. В доступной литературе данных о влиянии Ксолара (омализумаба) на CD23 авторами не найдено, что является нашей региональной особенностью.

Естественные киллеры принимают участие в различных иммунопатологических процессах, включая участие в аллергическом воспалении. Механизм влияния Ксолара на естественные киллеры не совсем ясен, и вероятно, связан с нарушением межклеточной кооперации иммунопатологического процесса в котором тесно принимает участие IgE. При этом следует отметить, что уровень относительного показателя CD16 до лечения был повышен по сравнению со здоровыми лицами, а после лечения существенно не отличался от значений здоровых лиц. Абсолютный же показатель CD16 до лечения существенно не отличался от значений здоровых лиц, а после лечения был достоверно снижен в сравнении со здоровыми лицами. Известно, что омализумаб не воздействует напрямую на NK-клетки, и лишь снижает уровень IgE, что может привести к снижению IgE-опосредованной активации других иммунных клеток, включая те, которые взаимодействуют с NK-клетками. Это может косвенно влиять на активность NK-клеток в контексте аллергического воспаления. Обнаруженное нами снижение киллерных клеток свидетельствует об определенных региональных особенностях течения атопической БА и как следствие, влиянии Ксолара на иммунологические показатели [2,3,7].

В нашем исследовании обнаруживается тенденция к повышению относительного и абсолютного показателей CD3 и CD4, и ИРИ. Эти изменения связаны с одной стороны с небольшим числом наблюдений, что пока обуславливает недостоверность полученных данных, а с другой, ввиду нарушения межклеточной кооперации, приводит к повышению как Т-лимфоцитов, так и хеллеров. За счет этого факта отмечается и повышение общего пула лимфоцитов. При этом следует отметить, что после лечения отмечается повышение уровня относительного показателя CD3 до значений здоровых лиц. Схожая ситуация наблюдается и с относительным показателем CD4. Также следует отметить достоверное снижение абсолютного показателя CD8 и CD20 и относительных показателей CD25 и CD95 до и после лечения в сравнении со здоровыми лицами[1,5].

Отмечается также достоверное снижение ряда иммунологических показателей пациентов атопической формой БА до лечения в сравнении со здоровыми лицами и отсутствие достоверности после лечения. После лечения эти различия сохраняются лишь для относительного и абсолютного показателя CD16, абсолютного показателя CD20 и относительных показателей CD23, CD25 и CD95. Это свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте Ксолара.

В нашем исследовании наблюдается парадоксальная картина изменения уровня IgE- отмечается двухкратное недостоверное повышение его уровня при однократном введение Ксолара. Это обусловлено связыванием Ксолара лишь свободного IgE плазмы, и не способностью связывать IgE, связанного с рецепторами. Вот почему на фоне снижения свободного IgE происходит нарастание общего IgE [1,6]. Ранее было установлено, что снижение общего IgE происходит при длительном регулярном введении омализумаба, приводящего к постепенному истощению связанного с рецепторами IgE. В нашей работе Ксолар вводился однократно, что обусловлено как небольшим опытом его применения, так и ценой препарата, что ограничивает его использование в широкой практике. Вот почему при его однократном применении отмечено лишь клиническое улучшение БА с повышением уровня IgE. Следует также отметить, что каких-либо осложнений и побочных реакций, связанных с введением Ксолара, нами не наблюдалось.

Таким образом, Ксолар (омализумаб) оказывает влияние не только на клиническое состояние пациентов, но и оказывает влияние на некоторые иммунологические показатели крови, обладая иммунорегулирующим действием. По мере накопления данных сведения о характере влияния Ксолара на показатели крови будет дополняться.

#### ВЫВОДЫ:

1. Ксолар снижает уровни относительного и абсолютного показателя CD16 и относительного пока-

зателя CD23.

2. Однократное введение Ксолара вызывает повышение уровня IgE.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Гаджиева М.К., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Паршин В.В., Чернов А.А., Белевский А.С. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. - №3. - С. 413-419. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201437
- Gruchalla RS, Sampson HA, Liu AH, Shreffler W, Wallace PK, Togias A, David G, Calatroni A, LeBeau P; Inner-city Asthma Consortium. Effects of omalizumab on T lymphocyte function in inner-city children with asthma. // Pediatr Allergy Immunol. 2016 May;27(3):328-31. doi: 10.1111/pai.12508.
- Hutyrová B, Bystróň J; Czech Anti-IgE Registry collaborators. The effect of omalizumab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry. // Postepy Dermatol Alergol. 2018 Oct;35(5):510-515. doi: 10.5114/ada.2018.77243.
- Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study European Respiratory Journal 2018 51(5): 1702523; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>
- Rojo-Tolosa S, González-Gutiérrez MV, Sánchez-Martínez JA, Jiménez-Gálvez G, Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Jiménez-Morales A, Pérez-Ramírez C, Morales-García C. Impact of Omalizumab in Patients with Severe Uncontrolled Asthma and Possible Predictive Biomarkers of Response: A Real-Life Study. // Pharmaceutics. 2023 Feb 4;15(2):523. doi: 10.3390/pharmaceutics15020523.
- J. Sanchez, R. Ramirez, S. Diez, S. Sus, A. Echeniquea, M. Olivares, R. Cardona Omalizumab beyond asthma //Allergologia et Immunopathologia 2012 Vol. 40, Issue 5, September–October, P. 306-315.
- Weily Soong, Bongin Yoo, Hooman Pazwash, Cecile T.J. Howeg, Thomas B. Casale Omalizumab response in patients with asthma by number and type of allergen Annals of Allergy, //Asthma & Immunology Vol. 127, Issue 2, August 2021, P. 223-231
- William W. Busse, Marc Humbert, Tmirah Haselkorn, Lorena Garcia Conde, Farid Kianifard, Stephen T. Holgate Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma //Ann Allergy Asthma Immunol 124 (2020) 190e196