

Опыт длительного применения омализумаба у детей с тяжёлой бронхиальной астмой

Л.В. Соколова, С.Э. Цыпленкова, Л.В. Сорокина, Ю.Л. Мизерницкий

ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воспаление является одним из ключевых патологических факторов бронхиальной астмы. К числу противовоспалительных препаратов нового поколения относится омализумаб, представляющий собой антитела к IgE. В статье описывается опыт использования препарата при лечении детей с бронхиальной астмой в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, омализумаб

Одной из главных целей лечения бронхиальной астмы (БА) у детей является достижение адекватного контроля заболевания. В руководстве Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA, 2006) сформулированы шесть целей для его достижения [1, 2]. Эти цели включают профилактику обострений и предупреждение смертности от БА, а также поддержание уровня повседневной активности и функции внешнего дыхания на уровнях, близких к нормальным.

«Воспалительный каскад», занимающий центральное место в патофизиологических механизмах развития аллергической реакции, содержит несколько потенциальных мишеней для терапевтического воздействия. IgE является центральным звеном инициации аллергического каскада и наиболее привлекательной мишенью, поскольку прерывание в самом начале этой цепи реакций может остановить воспалительную реакцию [3–5].

У больного с БА контакт с аллергеном активирует В-лимфоциты, которые дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие IgE-антитела. IgE циркулируют в крови, связываясь с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток в тканях и на поверхности базофилов периферической крови.

При повторном контакте с причинным аллергеном связывание последнего с IgE на поверхности тучных клеток индуцирует выброс медиаторов воспаления, включая преформированные и вновь синтезируемые биологически активные вещества (гистамин, простагландины, лейкотриены и различные другие цитокины). Эти медиаторы воспаления обуславливают реализацию клинических симптомов атопии, в том числе характерных проявлений БА. В ходе реакции выделяют раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [6–7].

Реакция ранней фазы инициируется дегрануляцией тучных клеток и высвобождением основного медиатора воспаления – гистамина, который, в свою очередь, запускает синтез липидных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены, обеспечивающих ответ поздней фазы. Особую роль при этом играют интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-13 (ИЛ-13), а также приток эозинофилов к очагу воспаления, что приводит к персистированию воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей и бронхиальной обструкции [8–9].

Омализумаб создан по уникальной технологии на основе каркаса человеческого иммуноглобулина G (IgG), в который имплантирован определяющий комплементарность участок мышинных анти-IgE антител. Процесс «гуманизации» гарантирует наличие не более 5 % веществ мышинного происхождения в составе молекулы омализумаба, минимизируя вероятность иммунного ответа. Омализумаб связывается с Cε3 участком молекулы IgE, т. е. с тем же локусом, который обычно взаимодействует с рецептором IgE, поэтому омализумаб не может связывать IgE-антитела, уже связанные с рецепторами, что предупреждает возникновение анафилактических реакций.

При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие, биологически инертные, не связывающие комплемент комплексы (преимущественно тримеры) с молекулярной массой около 500 kD, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эффекторных клетках.

Будучи направленным на IgE, омализумаб прерывает несколько ключевых звеньев воспалительного каскада, связываясь свободно циркулирующие молекулы IgE, формируя комплексы, которые быстро выводятся из системного кровотока. Снижение концентрации IgE влечёт за собой значительное снижение экспрессии FcεRI-рецепторов на поверхности тучных

Таблица 1. Характеристика больных, получающих омализумаб в отделении пульмонологии МНИИПДХ (n = 12; 9–17 лет)

Характеристика	Значение
Возраст	13,3 ± 0,4 года
Мальчики / девочки	9 / 3
Длительность БА	4–16 лет
Сопутствующий атопический дерматит	4 / 12 (33 %)
Круглогодичный аллергический ринит	12 / 12 (100 %)
Поллиноз	7 / 12 (58 %)
Пищевая аллергия	5 / 12 (42 %)
Доза ИГКС в сутки (по флютиказона пропионату/будесониду)	500–1000 / 480–640 мкг/сут

клеток и базофилов. Это сопровождается уменьшением сенсibilизации и активации тучных клеток, а также сокращением притока эозинофилов и их активации. Следствием этих событий является значительное снижение выброса медиаторов и уменьшение воспаления, итоговым результатом – снижение выраженности симптомов бронхиальной астмы.

В международных согласительных документах по лечению БА рекомендуется ступенчатый подход с постепенным наращиванием объема базисной противовоспалительной терапии по мере нарастания тяжести заболевания. Анти-IgE-терапия препаратом омализумаб (терапия пятой ступени) призвана помочь пациентам с частично контролируемым и неконтролируемым течением БА уменьшить выраженность симптомов заболевания [10–15].

Опыт лечения омализумабом детей с тяжелой бронхиальной астмой в нашей стране относительно невелик, что объясняется высокой стоимостью препарата, строгими критериями отбора на лечение и необходимостью организации тщательного мониторинга состояния здоровья пациентов, получающих такую терапию. Тем не менее в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии с лета 2008 г. накоплен определённый опыт лечения данным препаратом.

В настоящее время у нас наблюдаются 12 пациентов в возрасте от 9 до 17 лет с тяжелой бронхиальной астмой, в базисную терапию которых включён омализумаб. Все они ранее уже неоднократно обследовались в условиях нашего отделения. Средний возраст пациентов составляет 13,3 лет, при этом продолжительность заболевания колеблется от 4 до 16 лет (табл. 1). Еще четверо пациентов, получавших омализумаб, в настоящее время достигли возраста 18 лет и перешли под наблюдение во взрослую сеть.

Следует отметить, что с 2009 г. отбор пациентов на лечение омализумабом в нашей клинике осуществлялся с учётом обновлённой таблицы дозирования препарата, в которой за нижний возрастной предел принимается возраст старше шести лет и диапазон значений уровня общего IgE от 30 до 1300 МЕ/мл.

У всех обследованных пациентов были диагностированы сопутствующие аллергические заболевания

Таблица 2. Характеристика больных, получающих омализумаб в отделении пульмонологии МНИИПДХ (n = 12)

Уровень общего IgE	412,6 ± 15,3 МЕ/мл (65–1200 МЕ/мл)
Специфические IgE:	
• бытовые	10 / 12 (83 %)
• пыльцевые	7 / 12 (58 %)
• эпидермальные	8 / 12 (67 %)
• грибковые	6 / 12 (50 %)
• пищевые	4 / 12 (33 %)

(аллергический ринит, пищевая аллергия, поллиноз, атопический дерматит). Все пациенты на момент назначения омализумаба в качестве базисной противовоспалительной терапии длительно получали комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды: Серетид в высоких дозах (500–1000 мкг/сут по флютиказону) или Симбикорт (480–640 мкг/сут по будесониду). Тем не менее у них сохранялась низкая степень контроля заболевания.

При иммунологическом исследовании выявлено значительное увеличение уровня общего IgE, что подтверждало атопический характер заболевания со значимой поливалентной сенсibilизацией (табл. 2).

С учётом исходного уровня общего IgE, массы тела и согласно таблице дозирования, пяти пациентам омализумаб вводится внутривенно два раза в месяц, остальным – один раз в месяц. За всё время наблюдения местных и общих реакций на введение препарата отмечено не было, что подтверждает его хорошую переносимость.

К настоящему моменту девять пациентов получают препарат в течение двух лет, четверо – один год, остальные – от 4 до 10 месяцев.

Восемь пациентов старшего возраста (14–19 лет) к настоящему времени уже закончили двухлетний курс терапии омализумабом и продолжают получать традиционную базисную терапию; трое из них направлены для продолжения лечения препаратом во взрослую сеть.

Следует отметить, что это были первые «пилотные» пациенты, у которых на протяжении всего времени лечения омализумабом проводился тщательный мониторинг состояния, включавший в себя регулярное анкетирование – АСТ-тест (рис. 1) и AQLQ-тест (опросник по качеству жизни больных со стандартными категориями видов деятельности) (табл. 3); физикальный осмотр, спирометрию (рис. 2) и оценку уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (рис. 3).

Следует отметить, что на фоне добавления омализумаба к базисной терапии все наши пациенты, в том числе завершившие двухгодичное лечение, отметили положительную динамику в течении своего заболевания: снижение частоты и уменьшение выраженности симптомов бронхиальной обструкции, сокращение потребности в дополнительном использовании бронхолитиков, уменьшение частоты

Рис. 1. Результаты АСТ-теста у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в динамике двух лет лечения омализумабом (n = 8)

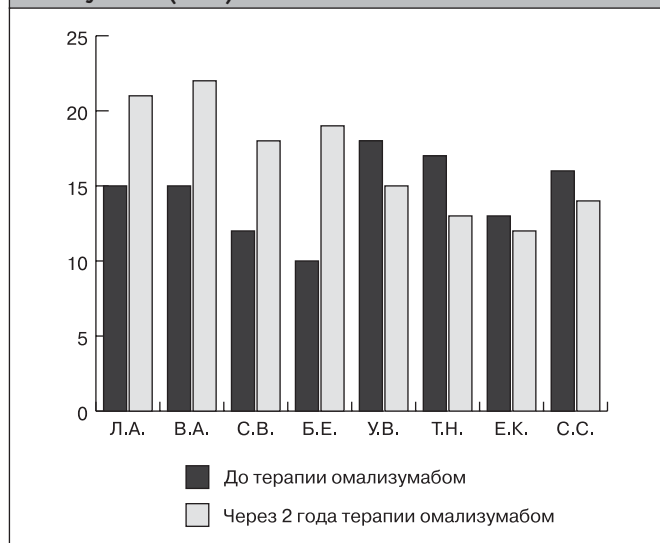


Рис. 2. Динамика показателей ОФВ₁ у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в динамике двух лет лечения омализумабом (n = 8)

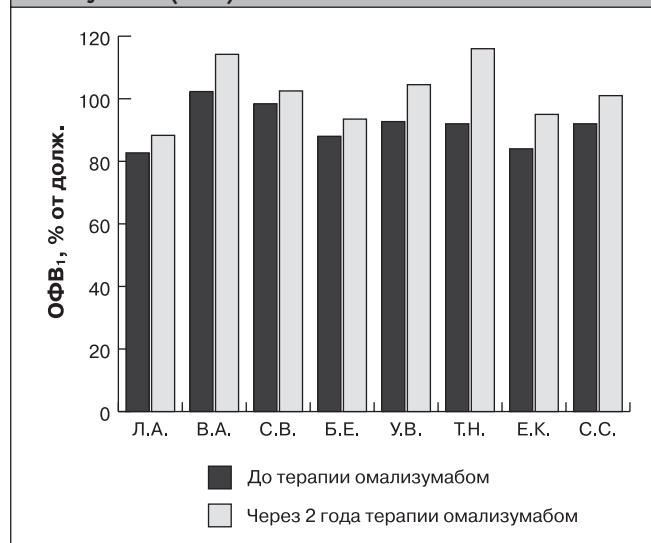


Таблица 3. Динамика критериев качества жизни по опроснику AQLQ, выраженная в баллах в диапазоне от 1 до 7, у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в динамике двух лет лечения омализумабом (n = 8)

Критерии	Периоды наблюдения		
	До начала лечения	Через 16 недель лечения	Через два года лечения
Общее качество жизни	4,3 ± 0,1**	4,8 ± 0,2*	5,3 ± 0,2*, **
Симптомы	4,2 ± 0,1**	4,4 ± 0,2*	5,2 ± 0,2*, **
Ограничение активности	4,1 ± 0,1**	4,5 ± 0,1*	5,6 ± 0,1*, **
Эмоциональная сфера	3,9 ± 0,1**	4,6 ± 0,1**	5,2 ± 0,2**
Влияние окружающей среды	3,8 ± 0,1**	4,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2**

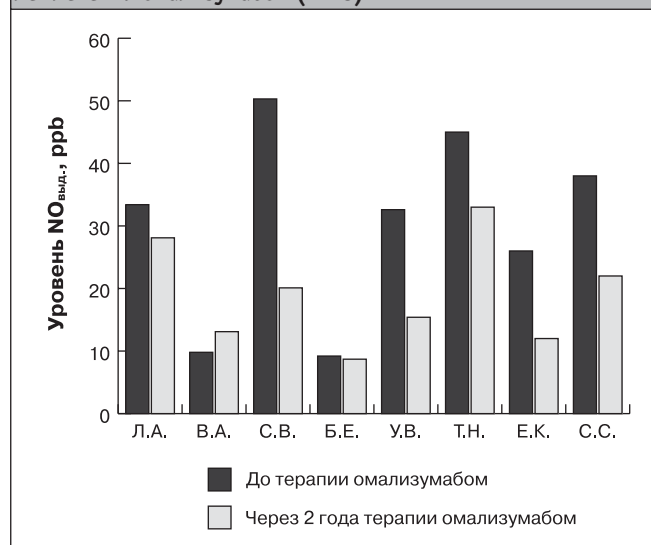
*P < 0,01; **p < 0,001.

ночных симптомов, улучшение переносимости физических нагрузок. Более выраженный ответ на лечение омализумабом был получен у пациентов с наибольшим исходным уровнем общего IgE. Данный факт подтверждён как при анализе анкет пациентов (АСТ-тест, AQLQ-тест), так и при сопоставлении в динамике показателей ФВД и уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (табл. 4).

Тяжёлых обострений, требующих вызовов СМП, и экстренных госпитализаций по поводу обострений бронхиальной астмы у всех пациентов, получающих лечение омализумабом, не отмечалось. Однако у трети пациентов летом 2010 г. (в период воздействия смога) регулярно возникала потребность в дополнительном амбулаторном использовании ингаляций пудингера и беродуала через небулайзер.

У большей части детей отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита, полиноза и атопического дерматита, что

Рис. 3. Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в динамике двух лет лечения омализумабом (n = 8)



у некоторых пациентов сопровождалось не только отсутствием сезонных обострений, но и возможностью расширения рациона питания за счёт включения в него ранее непереносимых косточковых фруктов.

Следует отметить, что добавление омализумаба в схему традиционного базисного лечения тяжёлой бронхиальной астмы в большинстве случаев не позволило нам радикально уменьшить объём базисной терапии, однако у всех пациентов степень контроля заболевания стала качественно выше.

Учитывая широкие терапевтические возможности и доказанную эффективность у наиболее тяжёлого контингента больных, угрожаемых по развитию фатального течения бронхиальной астмы, следует полагать, что терапия омализумабом может

Таблица 4. Динамика клиничко-функциональных показателей у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в динамике двух лет лечения омализумабом (n = 8)

Показатели	Исходно	Через два года лечения
Частота обострений БА в год	4,1 ± 0,3**	2,1 ± 0,4**
Частота вызовов СМП в год	6,1 ± 0,4**	0**
Частота госпитализаций в год	2,0 ± 0,2**	0**
Частота дневных симптомов БА в неделю	3,2 ± 0,4*	1,6 ± 0,3*
Частота ночных приступов удушья в неделю	2,7 ± 0,3*	1,2 ± 0,4*
Частота ингаляций β ₂ -агонистов короткого действия в неделю	5,2 ± 0,6*	2,2 ± 0,5*
Частота обострений аллергического ринита в год	4,1 ± 0,4*	2,3 ± 0,3*
ОФВ ₁ , % от должного	92,8 ± 5,2	100,6 ± 4,4
Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, ppb	30,5 ± 5,8	19,1 ± 4,6

*P < 0,05; **p < 0,01.

занять достойное место в арсенале современных противоастматических средств у детей.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд., испр. и перераб.). М., 2008.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.) / пер. с англ. М.: Атмосфера, 2007.
3. Княжеская Н.П. Перспективы использования анти-IgE-препаратов в терапии аллергических заболеваний // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2004.
4. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Ксолар – новые возможности в терапии тяжёлой бронхиальной астмы у детей // Пульмонология и аллергология. 2008. № 3. С. 33–36.
5. Куличенко Т.В. Омализумаб в лечении аллергических болезней // Педиатрическая фармакология. 2007. № 4 (4). С. 63–71.
6. DuBuske L.M. IgE, allergic diseases, and omalizumab // Curr. Pharm. Des., 2006; 12 (30): 3929–3944.

7. Soresi S., Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy // Allergy Asthma Proc., 2006; 27 (2; Suppl. 1): S15–23.
8. Chapman K.R., Cartier A., McIvor R.A. et al. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma // Can. Respir. J., 2006; 13 (Suppl. B): B1–9.
9. Johansson S.G., Oman H., Nopp A., Pettersson S. The importance of IgE antibody levels in anti-IgE treatment // Allergy, 2006; 61 (10): 1216–1219.
10. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // Allergy, 2005; 60 (3): 302–308.
11. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab // Respir. Med., 2006; 100 (11): 1907–1917.
12. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // Allergy, 2005; 60: 309–316.
13. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // Respir. Med., 2007; 101 (7): 1482–1483.
14. Nopp A., Johansson S.G., Ankerst J. et al. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment // Allergy, 2007; 62 (10): 1175–1181.
15. Casale T.B., Stokes J.R. Immunomodulators for allergic respiratory disorders // J. Allergy Clin. Immunol., 2008; 121 (2): 288–296.

The experience of malizumab long-term use in children with severe asthma

L.V. Sokolova, S.E. Tsyplenkova, L.V. Sorokina, Yu.L. Mizernitsky

Moscow SRI for Pediatrics and Pediatric Surgery
Taldomskaya st. 2, Moscow, 125412

Inflammation is one of the main pathological factors of asthma. Omalizumab is an antibody to IgE, so it belongs to the anti-inflammatory drugs of the new generation. The article describes the experience of using the drug for the treatment of children with asthma in the Moscow SRI for Pediatrics and Pediatric Surgery.

Keywords: asthma, children, omalizumab