

Т.В. Куличенко¹, А.А. Баранов^{1, 2}, М.М. Абелевич³, Е.В. Балашова⁴, Е.А. Вишнева¹, А.Н. Галустян⁵, С.Ю. Елизарова⁶, И.В. Королева⁴, А.Г. Манвелян⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Ю.В. Пешехонова⁵, Е.В. Тимофеева⁷, Р.М. Торшхоева⁴, Н.В. Турсина⁴, Т.Е. Чашина⁸

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Нижегородская государственная медицинская академия

⁴ Городская клиническая больница № 3 г. Саратова

⁵ Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

⁶ Саратовский государственный медицинский университет

⁷ Нижегородская областная детская клиническая больница

⁸ Детская республиканская клиническая больница № 2 Республики Мордовия

Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21

Статья поступила: 25.01.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

В статье представлен обобщенный 2-летний российский опыт применения моноклональных антител к IgE у детей и подростков с тяжелой, резистентной к стандартному лечению, бронхиальной астмой. Проанализированы данные 65 больных, получавших анти-IgE терапию омализумабом более 6 мес, в 6 центрах РФ с 2007 по 2010 гг. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о безопасности и высокой клинической эффективности анти-IgE-терапии у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой. Полного контроля болезни или выраженного улучшения удалось достичь у 73% пациентов, эффект в большинстве случаев значительно нарастает в первые 6 мес лечения и является стабильным в дальнейшем, обеспечивая хорошее качество жизни и нормальные показатели функции легких.

Ключевые слова: бронхиальная астма, анти-IgE-терапия, лечение, подростки, дети, качество жизни, омализумаб.

T.V. Kulichenko¹, A.A. Baranov^{1, 2}, M.M. Abelevich³, E.V. Balashova⁴, E.A. Vishneva¹, A.N. Galustyan⁵, S.J. Elizarova⁶, I.V. Koroleva⁴, A.G. Manvelyan⁴, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Y.V. Peshehonova⁵, E.V. Timofeeva⁷, R.M. Torshhоеva⁴, N.V. Tursina⁴, T.E. Chashina⁸

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State University

³ Nizhny Novgorod State Medical Academy

⁴ City Hospital № 3, Saratov

⁵ St. Petersburg Pediatric Medical Academy

⁶ Saratov State Medical University

⁷ Regional Children's Hospital, Nizhny Novgorod

⁸ Children's Republican Clinical Hospital № 2 of the Republic of Mordovia

Generalized analysis of monoclonal antibodies to IgE in the treatment of bronchial asthma in children in Russian Federation

The article presents a generalized 2-year Russian experience in the application of monoclonal antibodies to IgE in children and adolescents with severe, resistant to standard treatment of bronchial asthma. Data on 65 patients treated with anti-IgE therapy with omalizumab within more than 6 months period in 6 centers of the Russian Federation from 2007 to 2010 were analyzed. The results of this analysis demonstrate the safety and high clinical effectiveness of anti-IgE-therapy in children and adolescents with severe uncontrolled atopic bronchial asthma. Full control of the disease or marked improvement can be achieved in 73% patients, the effect in most cases significantly increases during the first 6 months of treatment and becomes stable in the future, providing a good quality of life and normal lung function.

Key words: bronchial asthma, anti-IgE-therapy, treatment, adolescents, children, quality of life, omalizumab.

IgE-специфическая иммуномодулирующая терапия является относительно молодым направлением в лечении аллергических болезней; в ряде стран мира она успешно проводится уже более 10 лет. В России моноклональные антитела к иммуноглобулину Е (Ксолар (омализумаб), Novartis Pharma AG, Швейцария) одобрены для клинического использования с мая 2007 г. Омализумаб рекомендован больным среднетяжелой и тяжелой резистентной атопической бронхиальной астмой (БА) на уровне 5–6 ступени базисной противоастматической терапии. Это лечение сегодня рассматривается как альтернативное лечению пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) и сверхвысокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). В 2010 г. в РФ (в странах Европейского Сообщества (ЕС) — в 2009 г.) были расширены возрастные границы для назначения омализумаба. Анти-IgE-терапия показана детям с 6 лет и подросткам, страдающим атопической персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения, контроля над которой не удается достичь, несмотря на использование высоких доз ИГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами. Опыт длительного анти-IgE-лечения детей ограничен единичными публикациями, преимущественно из стран ЕС, и в основном не превышающего 1 года наблюдения. В данной работе обобщен наиболее обширный 2-летний российский опыт применения омализумаба у детей и подростков с тяжелой, резистентной к стандартному лечению, БА.

Целью данного исследования стал анализ эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой персистирующей неконтролируемой атопической БА у детей и подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое несравнительное многоцентровое исследование эффективности и безопасности омализумаба у детей и подростков. Проанализированы данные 65 больных, получавших анти-IgE более 6 мес, в 6 центрах РФ с 2007 по 2010 гг.:

- Нижний Новгород, кафедра факультетской педиатрии НГМА, областная детская клиническая больница ($n = 4$);
 - Санкт-Петербург, СПбПМА ($n = 17$);
 - Саратов, клиника госпитальной педиатрии Саратовского ГМУ ($n = 6$);
 - Саратов, клиника факультетской педиатрии Саратовского ГМУ ($n = 4$);
 - Саранск, детская республиканская больница Республики Мордовия ($n = 2$);
 - Москва, Научный центр здоровья детей РАМН ($n = 32$).
- Анти-IgE-терапия назначалась детям с тяжелой неконтролируемой атопической БА с 12-летнего возраста в 2007–2009 гг.; с 2010 г., после расширения показаний, стали включаться дети с 6 лет. Решение о лечении омализумабом принималось в соответствии с критериями отбора пациентов для проведения анти-IgE-терапии [1]:
- пациенты мужского и женского пола от 12 до 17 лет (с февраля 2010 г. включались дети от 6 лет);
 - вес 20–150 кг — в соответствии с принципами дозирования омализумаба;
 - общий сывороточный IgE от 30 до 700 МЕ/мл — для подростков и от 30 до 1300 МЕ/мл — у детей 6–12 лет (уровень общего IgE ограничен указанным диапазоном в соответствии с правилами дозирования омализумаба);
 - атопический характер БА, подтвержденный клиническими проявлениями, кожными тестами и/или исследованиями *in vitro*;
 - обратимый характер бронхиальной обструкции у пациентов;

- неадекватный контроль БА, несмотря на применение ИГКС в высоких дозах в сочетании с β_2 -агонистами ($\pm$ блокаторами лейкотриеновых рецепторов).

Дозирование омализумаба: омализумаб (75–375 мг) назначался подкожно каждые 2 или 4 нед. Индивидуальная доза рассчитывалась при помощи рекомендованных таблиц дозирования препарата в зависимости от массы тела и уровня общего сывороточного IgE при первичном обследовании пациента перед началом лечения [1].

Через 12 нед от первой инъекции препарата, согласно «Формуляру ЕС по увеличению потенциальной пользы и снижению потенциальных рисков при лечении омализумабом», а также с учетом инструкции о применении препарата принималось решение о целесообразности продолжения лечения. Данные о клинической эффективности и безопасности омализумаба оценивали по единым критериям 14 врачей из 6 вышеперечисленных центров. Основными критериями эффективности рассматривались потребности в госпитализациях по поводу обострений БА, частота клинически значимых обострений болезни, доза ИГКС, динамика показателей функции легких, показатели АСТ — теста по контролю БА. Клинически значимым считалось обострение БА при наличии одного или нескольких следующих признаков: снижение показателей функции внешнего дыхания — ПСВ или ОФВ₁ менее 60% должного; повышение потребности в β -агонистах и/или дозы ИГКС в 2 раза в течение не менее 3 дней; учащение ночных симптомов до 2 раз в нед; потребность в системных ГКС. Безопасность омализумаба оценивалась частотой развития серьезных нежелательных явлений, в том числе системных побочных реакций на препарат, а также местных реакций на введение препарата.

В анализ были включены только те данные о пациентах, которые соответствовали единым требованиям к исследованию. В этой связи при оценке каждого показателя в дальнейшем указан объем анализируемого материала. Данные об эффектах терапии через 1 и 2 года лечения приведены только для 27 и 15 пациентов, соответственно, поскольку продолжительность лечения у детей была различной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

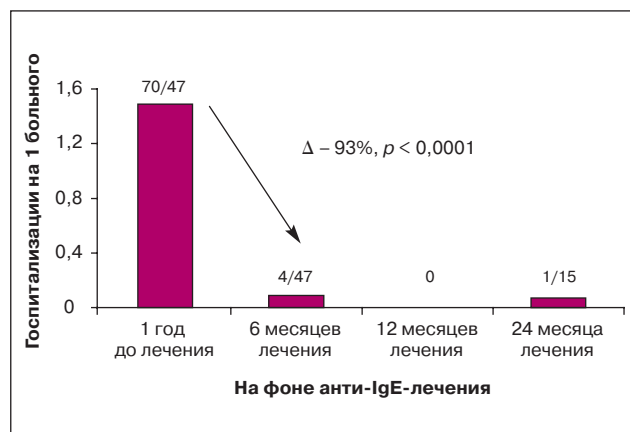
Характеристика пациентов. Анти-IgE-лечение получали 42 мальчика и 23 девочки в возрасте 9–17 лет; у большинства пациентов первые симптомы БА появились уже в первые годы жизни, что характерно для тяжелого течения болезни (табл. 1). Длительность болезни у всех больных превышала 5 лет. У всех пациентов была

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в многоцентровом исследовании эффективности и безопасности омализумаба ($n = 65$)

Показатели	Результаты
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$13,7 \pm 1,8$
Возраст начала БА, лет, $M \pm \sigma$	$2,8 \pm 2,2$
Длительность БА, лет, $M \pm \sigma$	$10,9 \pm 2,3$
IgE общий, МЕ/мл, (Me, Q1–3)	407 (242–644)
Сопутствующая атопия (%):	
атопический дерматит	43/65 (66)
круглогодичный ринит	64/65 (98)
поллиноз	42/65 (65)
крапивница	18/65 (28)
пищевая аллергия	34/65 (52)
Доза ИГКС (по ФП, мкг/сут), $M \pm \sigma$	705 ± 304
ОФВ ₁ (% Д), $M \pm \sigma$	$74,7 \pm 19,5$

Примечание. ФП — флутиказона пропионат; БА — бронхиальная астма; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ — объем форсированного выдоха.

Рис. 1. Потребность в госпитализациях на фоне длительного лечения омализумабом (по данным многоцентрового исследования)



доказана atopическая форма болезни. Медиана уровня общего IgE составила 407 Ме/мл. Большинство больных имело сочетанную аллергическую патологию: у 98% был диагностирован аллергический ринит, у 65% — поллиноз, у 66% — atopический дерматит и у 52% — пищевая аллергия (см. табл. 1). У 10 больных в анамнезе имели место анафилактические реакции, в основном обусловленные пищевой аллергией. Базисная терапия до начала лечения омализумабом отличалась высокими и сверхвысокими дозами ИГКС. Эта базовая характеристика пациентов подтверждает в целом адекватный отбор больных для анти-IgE-терапии в различных клинических центрах.

Эффективность анти-IgE-терапии. Наиболее значимым эффектом анти-IgE-терапии можно считать снижение частоты тяжелых обострений, требующих госпитализации больных, на фоне лечения омализумабом (рис. 1): потребность в госпитализациях уменьшается в 15 раз в первые 6 мес лечения. На фоне длительного лечения был госпитализирован с обострением астмы только 1 ребенок, который в августе 2010 г. оказался в зоне пожаров Нижегородской области, он же получил для купирования тяжелого приступа БА системные ГКС (табл. 2).

Отмечено снижение частоты клинически значимых обострений бронхиальной астмы в 6,5 раз уже в первом полугодии лечения омализумабом и еще в 2,5 раза — в последующие 6 мес (табл. 2). Значительно снизилось применение системных ГКС для купирования обострений,

практически полностью прекратились внеплановые визиты к врачу. Доза ИГКС была снижена в процессе лечения у 77% больных, что подтверждает «стероид-сберегающий» эффект анти-IgE-лечения. Достоверно улучшились показатели функции легких и результаты АСТ-теста, отражающего субъективную оценку контроля астмы самими детьми. Рост функциональных показателей отмечался уже в первые месяцы лечения, в динамике скоростные показатели в подавляющем большинстве случаев оставались стабильно высокими, редко снижаясь (менее 70% должного) у отдельных пациентов (см. табл. 2).

Основной целью лечения, основываясь на современных рекомендациях и показаниях для назначения анти-IgE, является контроль над симптомами бронхиальной астмы. Однако необходимо отметить отчетливое позитивное влияние этого лечения на другие проявления atopии у пациентов. Эта клиническая динамика отразилась на потребности в лекарственных препаратах: снизилось потребление топических ГКС для лечения atopического дерматита у всех ранее нуждавшихся больных, назальных ГКС — у 39 из 46 (85%) детей и антигистаминных средств — у половины пациентов. На фоне лечения омализумабом уменьшились проявления atopического дерматита у 23/23 детей (100%), пищевой аллергии — у 17/17 (100%), поллиноза — у 26/29 (90%), круглогодичного аллергического ринита — у 45/47 (96%).

У 9 из 10 детей прекратились рецидивы хронической крапивницы, у этих детей за весь период наблюдения не было ни одного эпизода уртикарной сыпи. Интересен факт полного купирования холодовой крапивницы у одного мальчика, стабильность этого эффекта мы наблюдаем уже в течение третьего года лечения.

Хроническая крапивница, в том числе вызываемая физическими факторами, такими как холод, инсоляция или давление, имеет место у 25% пациентов, страдающих крапивницей. Среди них у большинства диагностируется идиопатическая форма, что подразумевает отсутствие явного провоцирующего фактора. У 40–50% больных с так называемой идиопатической крапивницей выявляются IgG-антитела к α-субъединице FCεRI тучных клеток, а еще у 5–10% больных имеются IgG-антитела к IgE. В данном случае, по-видимому, имеет место вызываемое омализумабом снижение экспрессии поверхностных FCεRI на тучных клетках, что может способствовать уменьшению выброса медиаторов и регрессу симптомов крапивницы. В литературе описаны отдельные клинические случаи купирования идиопатической крапивницы на фоне омализумаба; это направление является многообещающей перспективой анти-IgE-лечения [2–4].

Таблица 2. Динамика бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом (по данным многоцентрового исследования)

Критерии эффективности	1 год до лечения	6 мес лечения	1 год лечения	2 года лечения
	1	2	3	4
Кол-во больных с обострениями БА, n (%)	47/47 (100)*	22/47 (47)**	7/27 (26)	4/15 (27)
Частота обострений на 1-го больного	4,13*	0,64**	0,26	0,3
Применение с ГКС, n (%)	27/47 (57)*	4/47 (8,5)	0/27 (0)	1/15 (7)
Доза ИГКС, мкг/сут по ФП	705 ± 304*	512 ± 315**	494 ± 255***	436 ± 277
ОФВ ₁ , % должного	74,7 ± 19,5*	85,5 ± 14,3	89,8 ± 10,5	97,5 ± 18,1
Кол-во больных с ОФВ ₁ < 70%, n (%)	19/47 (40)	6/47 (13)	0/27 (0)	0/15 (0)
АСТ, баллы	14,7 ± 3,4*	19,5 ± 2,8**	21,1 ± 2,8	22,5 ± 2,0
Внеплановые визиты к врачу, n (%)	47/47 (100)*	12/47 (26)**	2/27 (7)	1/15 (7)

Примечание. ФП — флутиказона пропионат; АСТ — тест по контролю астмы; * — $p_{1-2} < 0,001$; ** — $p_{2-3} < 0,05$; *** — $p_{3-4} < 0,01$.

Клинические исследования эффективности омализумаба в лечении atopического дерматита пока не проводились. В литературе имеются лишь сообщения об успешном применении его при тяжелых резистентных формах у отдельных больных [5, 6]. У пациентов, наблюдавшихся в НЦЗД РАМН, мы оценивали динамику проявлений сопутствующего астме atopического дерматита у 11 детей при помощи индекса SCORAD. Тяжесть atopического дерматита оценивалась до лечения и через 6 мес от его начала. У всех 11 пациентов отмечено значимое клиническое улучшение в течении atopического дерматита, уменьшение ксероза кожи, отказ от применения топических ГКС (рис. 2). Интересно, что уменьшение симптомов atopического дерматита на фоне омализумаба наступало значительно раньше и было выражено больше, чем динамика проявлений аллергического ринита.

В целом эффект лечения омализумабом, по данным участвовавших в многоцентровом исследовании врачей, был оценен как отличный в 48% случаев, как хороший — в 45% и как удовлетворительный — у 7% больных.

Безопасность анти-IgE терапии омализумабом.

По данным всех участвовавших в исследовании центров, лечение омализумабом имело хороший профиль безопасности. Не отмечено серьезных побочных эффектов, в том числе случаев анафилаксии. У 1 ребенка наблюдался эпизод острой крапивницы через 6 ч после очередной (предшествующее лечение в течение 5 мес) инъекции, еще у одного — два эпизода не обильной аллергической сыпи после инъекций. Выраженная местная реакция с развитием папулы диаметром ≥ 5 см отмечалась с частотой примерно 1/100 инъекций, разрешалась самостоятельно в течение часа. Большие местные реакции свойственны в основном пациентам с хорошо развитой подкожно-жировой клетчаткой, они возникают непосредственно в месте инъекционного введения препарата. Следует отметить, что омализумаб вводится подкожно в максимальном объеме — 1,2 мл; это вязкий густой раствор, медленно распределяющийся в подкожной клетчатке, в связи с чем образование небольшой папулы или уплотнения диаметром до 2–3 см в месте инъекции и сохранение ее в течение 20–60 мин вряд ли можно считать выраженной местной реакцией. Субъективных неприятных ощущений у больных в связи с этим, как правило, не возникает. Ни в одном случае лечение не было прекращено из-за развития нежелательных явлений.

Достижение контроля БА как основная цель анти-IgE-лечения. Влияние анти-IgE-терапии на функцию легких у детей и подростков с БА.

Достижение контроля бронхиальной астмы можно рассматривать основной задачей анти-IgE-лечения. Несмотря на впечатляющую эффективность данной терапии, не следует завышать ожидания от нее. Прежде всего, это базисная терапия, направленная на достижение контроля болезни, которого не удавалось достичь на всех предыдущих этапах лечения. Несомненно, что именно объективная оценка степени контроля над болезнью, осуществляемая врачом в динамике, позволяет в дальнейшем принимать решение об изменении объема базисной терапии. Достижение контроля болезни для пациентов — это возможность не только жить без дополнительных визитов к врачу, но и реализовать свои социальные, интеллектуальные, творческие и спортивные интересы.

До начала анти-IgE-лечения астма была неконтролируемой у всех пациентов. На фоне длительного лечения контроль болезни оставался неполным у 1/3 больных, при этом в большинстве случаев — это одни и те же пациенты с «неполным» ответом на омализумаб через 1 год и через 2 года лечения (рис. 3). Согласно данным различных исследований у взрослых, неадекватным или недостаточным

Рис. 2. Динамика индекса SCORAD у детей с сопутствующим atopическим дерматитом на фоне анти-IgE-лечения (пациенты НЦЗД РАМН, $n = 11$)

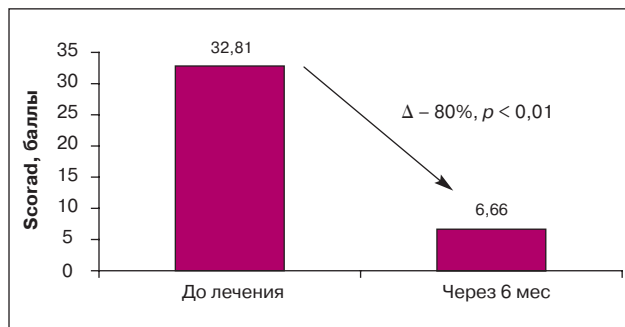
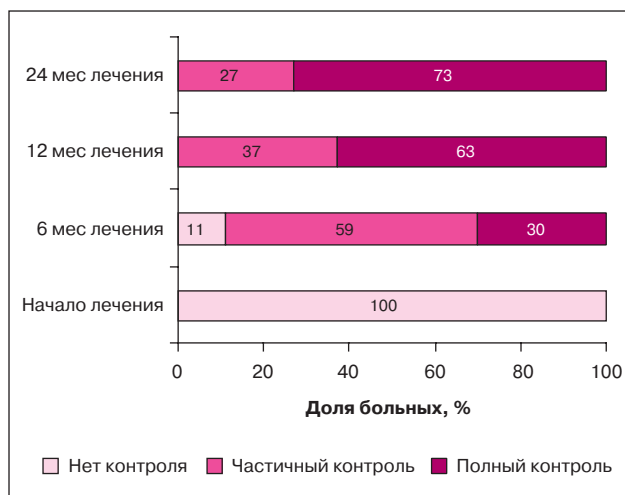


Рис. 3. Контроль БА на фоне длительного лечения омализумабом по результатам многоцентрового исследования



ответ на анти-IgE-лечение может быть признан в среднем также у 30% пациентов [7]. Можно ли наших детей с частичным контролем БА назвать неадекватно отвечающими на лечение (nonresponder)? По своим исходным характеристикам — это самые тяжелые больные, у которых, несмотря на отсутствие полного контроля болезни на фоне омализумаба, значительно уменьшилась частота обострений и потребность в медикаментах, они перестали госпитализироваться в стационары и обращаться за неотложной помощью. Вероятно, это в большей степени вопрос экономической, нежели клинической, эффективности лечения. Как показывает проведенный анализ, отчетливый клинический эффект был достигнут у всех наших пациентов, вместе с тем полного контроля БА у части больных добиться не удастся. Действительно, хороший результат лечения в каждом конкретном случае имеет индивидуальные черты. В этой связи уместно привести яркий клинический пример.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Юлия А., 13 лет, направлена в клинику в декабре 2008 г. для коррекции базисной терапии в связи с отсутствием контроля БА. При поступлении: жалобы на приступы затрудненного дыхания, одышку при минимальной физической нагрузке, ухудшение состояния в сырую погоду, малопродуктивный кашель с отхождением слизистогнойной мокроты, несмотря на ежедневный прием Симбикорта — по 160/4,5 мкг 4 инг/сут, Пульмикорта —

до 2000 мкг/сут, Сингуляра — по 5 мг/сут, Беродуала — до 4 инг/сут. За месяц до поступления перенесла обострение БА, по поводу которого получала преднизолон в дозе 20 мг внутрь в течение 10 дней.

Из анамнеза: девочка от первых физиологически протекавших беременностей и родов. Масса при рождении 3750, длина 53 см. До 2 лет росла и развивалась нормально, вакцинирована по плану, без осложнений. Девочка из неполной семьи, проживает в сырой квартире на 1-м этаже старого дома. У отца девочки — поллиноз, мать здорова. На 1-м мес жизни на фоне введения в рацион продуктов на снове коровьего молока появились умеренные симптомы атопического дерматита, сохранявшиеся до 3 лет. В возрасте 2 лет 1 мес впервые перенесла обструктивный бронхит с явлениями дыхательной недостаточности 2-й степени, лечилась в стационаре. Этому предшествовал длительный кашель. В дальнейшем эпизоды бронхиальной обструкции повторялись часто, девочка неоднократно госпитализировалась по поводу бронхита. В возрасте 3 лет была диагностирована бронхиальная астма среднего тяжелого течения. Назначенная базисная терапия кромоном — без эффекта. Приступы бронхиальной обструкции сохранялись, протекали тяжело, с явлениями дыхательной недостаточности 2–3-й степени; неоднократно госпитализировалась в тяжелом состоянии. С 3 лет на рентгенограммах грудной клетки имеются стойкие изменения в виде сгущения легочного рисунка базальных сегментов правого легкого. В 5 лет была госпитализирована с тяжелым приступом удушья, реанимирована после остановки сердечно-легочной деятельности, в течение 6 сут находилась на ИВЛ, перенесла правостороннюю нижнедолевую пневмонию. С 6 лет назначена высокая доза ИГКС, с 7 лет — комбинированная терапия Серетидом (от 500 до 750 мкг по флутиказона пропионату). С 7 лет наблюдается в НЦЗД РАМН по поводу тяжелой бронхиальной астмы, осложненной пневмофиброзными изменениями в обоих легких, вторичной эмфиземой легких, легочной гипертензией. Приступы удушья развиваются преимущественно в сырое время года, чаще внезапно, по ночам, протекают с тяжелой гипоксией, при разрешении приступов начинает отходить мокрота в виде «слепков бронхов». Тяжелые обострения обычно также развиваются в мае на фоне цветения.

Все интеркуррентные инфекции сопровождаются явлениями бронхиальной обструкции. В анализах крови всегда выявлялось повышение уровня IgE до 1000 МЕ/мл, умеренная поливалентная сенсибилизация. Нарушения функции внешнего дыхания всегда характеризуются резко выраженными генерализованными нарушениями бронхиальной проходимости со снижением ОФВ₁ до 40% от должного, обратимость обструкции на фоне всех доступных бронходилататоров низкая, не более 100 мл в тестах с бронхолитиками. Наилучший ответ отмечен на формотерол, в связи с чем в качестве препарата для базисной терапии был выбран Симбикорт. Девочка неоднократно была обследована, исключены различные наследственные, инфекционные и аутоиммунные болезни легких (в том числе муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, легочные васкулиты, врожденные пороки легких и сосудов, иммунодефициты). При проведении курса лечения преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сут отмечается улучшение бронхиальной проходимости. По результатам многочисленных обследований и консультаций в крупнейших центрах Москвы, ведущим диагнозом у ребенка признана атопическая БА тяжелого течения, осложненная пневмосклерозом 1, 3, 4, 5-го сегментов обоих легких и 8-го сегмента левого легкого, эмфиземой легких, хронической дыхательной недостаточностью 2-й степени. Также имеет место круглогодичный аллергический ринит. В течение 5 лет девочка

получала постоянно комбинированную базисную терапию Симбикортом — по 160/4,5 мкг 4 ингаляции в день, Сингуляром — по 5 мг/сут, периодически дополнительно проводились ингаляции Пульмикортом — до 2000 мкг в сут, Беродуалом — по 2–4 ингаляции через небулайзер в день. В течение последнего года трижды получала курсы преднизолона, в том числе лечилась в стационаре в течение 1,5 мес. Обострения болезни развиваются каждые 2–3 мес. В лечении всегда использовались антибактериальные препараты также с хорошим эффектом. В последние полгода антибиотики получала ежемесячно.

В связи с отсутствием контроля болезни, высоким риском фатальной астмы, высокой потребностью в ГКС девочке решением консилиума специалистов НЦЗД РАМН была назначена анти-IgE-терапия, несмотря на наличие относительных противопоказаний в виде необратимости бронхиальной обструкции и наличия сопутствующих хронических изменений в легких.

При обследовании до начала лечения омализумабом: вес — 51 кг, рост — 155 см, ИМТ — 21,2 кг/м²; эозинофилия крови — $0,8 \times 10^9$ /мл, IgE общий — 332 МЕ/мл; IgG — 10,8 мг/мл; IgA — 2,08 мг/мл; IgM — 1,16 мг/мл; АСЛ-О — отрицательный, антинуклеарный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — отрицательный, кортизол — 149,16 нмоль/л (норма 34–407 нмоль/л). Функция внешнего дыхания: ФЖЕЛ — 86–78%; ОФВ₁ — 64–70%; ИТ — 76–91%; ПСВ — 78–86%; МОС₂₅ — 41–49%; МОС₅₀ — 30–40%; МОС₇₅ — 21–34%.

В клинике было начато лечение омализумабом в дозе 225 мг каждые 2 нед. В течение 12 нед лечения сохранялся низкий контроль болезни, трижды назначались антибактериальные препараты в связи с выделением гнойной мокроты (рост *Staphylococcus aureus*). После 3 мес лечения впервые за последние годы отмечены существенное улучшение состояния, снижение потребности в Пульмикорте и Беродуале, рост скоростных показателей: ОФВ₁ выросла до 70–85% от должного, чего не удавалось достичь ранее. Примечательно, что бронхиальная обструкция стала обратимой. В последующие 2 года лечения девочка ни разу не госпитализировалась по поводу БА, ей ни разу не применяли системные ГКС, антибактериальная терапия (Вильпрафеном) была назначена 1 раз при заболевании микоплазменной инфекцией. В настоящее время в качестве базисной терапии использует Симбикорт — по 160/4,5 мкг 4 инг/сут + Сингуляр — по 10 мг/сут. Сезонные обострения в весенний период не возникали. Нетяжелые обострения развиваются на фоне ОРВИ и в сырую погоду с частотой 1 раз в 3 мес. Контроль БА не является полным, но эффект лечения очевиден. В данном случае анти-IgE-лечение эффективно при нетипичном течении осложненной пневмофиброзом бронхиальной астмы.

Основным фактором, определяющим прогноз БА, является прогрессирующее снижение функции легких, которое чаще всего отмечается у пациентов с тяжелым течением болезни. Снижение функции легких начинается обычно у больных уже в детстве и продолжается в дальнейшем. В ряде исследований у взрослых пациентов с БА было показано, что наибольшую пользу от анти-IgE-терапии могут получить больные с низкой функцией легких (ОФВ₁ < 60% от должного), а также больные, часто нуждающиеся в экстренной медицинской помощи или получающие высокие дозы ИГКС [7]. Вместе с тем, по выводам Кокрановского систематического обзора, влияние анти-IgE на функцию легких признано незначительным. Этот факт согласуется с данными о том, что показатели ФВД вообще не всегда коррелируют с частотой тяжелых обострений (Qureshi, 1998), а также параметрами качества жизни (Wijnhoven, 2001). Кроме того, нет ясности и в том, как улучшение

Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой^{1,2}

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием²

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой³

КСОЛАР / XOLAIR®
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: гипертермия (у детей), головная боль (часто – у взрослых и подростков). Часто: боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота у детей). Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: паразитарные инфекции, отек гортани появление антител к препарату. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и отек суставов.

Форма выпуска.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ. ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Инструкция лекарственного средства LCP-000082-040210

2. Global Initiative for Asthma (GINA) 2010

3. 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: INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16.

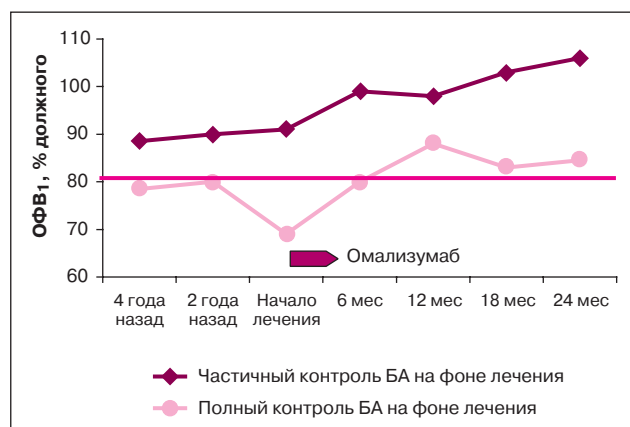
000 «Новартис Фарма», 115035 ул. Садовническая д. 82 стр. 2

Тел. 8-495-967-12-70, факс 8-495-967-68-91

www.novartis.ru

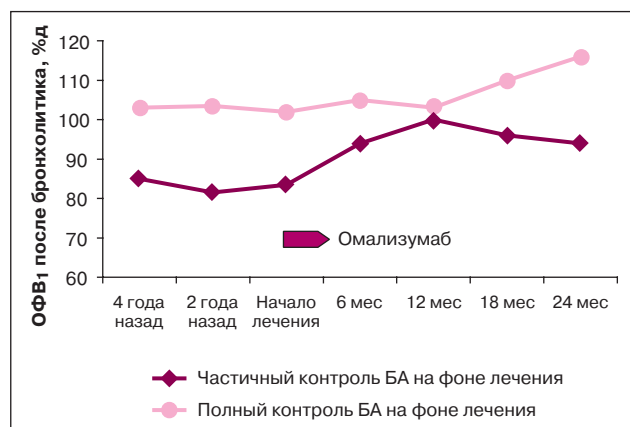
 **NOVARTIS**

Рис. 4. Динамика показателя $ОФВ_1$ (до ингаляции бронходилататора в тесте с бронхолитиком) в течение нескольких лет на фоне лечения ИГКС + ДДБА и на фоне анти-IgE-терапии у детей с тяжелой неконтролируемой БА. Больные, у которых на фоне лечения омализумабом не удается достичь полного контроля болезни, имели исходно низкую функцию легких. Видно прогрессивное снижение функции легких в течение нескольких лет до начала анти-IgE. Улучшение функциональных показателей отмечается как у пациентов с исходно низкой, так и с исходно нормальной функцией легких



Примечание. БА — бронхиальная астма; ДДБА — длительно действующие β -агонисты.

Рис. 5. Динамика показателя $ОФВ_1$ (после ингаляции бронходилататора в тесте с бронхолитиком) в течение нескольких лет на фоне лечения ИГКС + ДДБА и на фоне анти-IgE-терапии у детей с тяжелой неконтролируемой БА. Улучшение функциональных показателей отмечается как у пациентов с исходно низкой, так и с исходно нормальной функцией легких (% должного)



Примечание. БА — бронхиальная астма; ДДБА — длительно действующие β -агонисты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xolair® prescribing information // Genentech. Inc. — 2006 (April).
2. Spector S.L., Tan R.A. Effect of Omalizumab on patients with chronic urticaria // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. — 2007; 99 (2): 190–193.
3. Guzelbey O., Ardelean E., Magerl M. et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // Allergy. — 2008; 63: 1559–1565.
4. Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // Allergy. — 2008; 63: 247–249.
5. Ricci G. et al. Systemic therapy of atopic dermatitis in children // Drugs. — 2009; 69 (3): 297–306.

функции легких сочетается с изменением клинических симптомов. Во многих исследованиях у взрослых существенного улучшения показателей ФВД не отмечено [8]. Мы проанализировали влияние анти-IgE-терапии на функцию легких у пациентов с различным уровнем достигнутого контроля БА на фоне лечения. Анализ основывался на оценке функциональных изменений в динамике у больных, получавших омализумаб в НЦЗД РАМН ($n = 32$). До начала анти-IgE-терапии эти дети длительно наблюдались в аллергологической клинике НЦЗД РАМН, и мы имели возможность оценить изменения показателей функции внешнего дыхания в течение 2–4 лет до начала лечения и на фоне терапии омализумабом (рис. 4, 5).

У пациентов, не достигших полного контроля БА, несмотря на начатое лечение омализумабом, исходные показатели функции легких, $ОФВ_1$ как до, так и после бронходилатации в тесте с бронхолитиком, были существенно ниже, чем у больных с отличным ответом на анти-IgE-терапию (см. рис. 4, 5). Кроме того, на графиках отчетливо видна тенденция к дальнейшему падению функциональных возможностей легких. Именно эти пациенты имеют наиболее неблагоприятный прогноз БА, течение болезни у них тяжелее, частота обострений — выше. На фоне лечения омализумабом у них наблюдается значительный прирост функциональных показателей, сопоставимый с приростом у второй, более благополучной, группы больных. Таким образом, недостаточный эффект на фоне омализумаба, выражающийся в частичном контроле болезни, тем не менее, нельзя считать у этих больных отсутствием ответа на анти-IgE-терапию. Необходимо дальнейшее наблюдение за динамикой функции легких у этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о безопасности и высокой клинической эффективности анти-IgE-терапии у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой atopической бронхиальной астмой. Полного контроля болезни или выраженного улучшения удается достичь у 73% пациентов, эффект в большинстве случаев значимо нарастает в первые 6 мес лечения и является стабильным в дальнейшем, обеспечивая хорошее качество жизни и нормальные показатели функции легких. Основываясь на результатах нашего исследования и имеющихся данных о фармакоэкономике анти-IgE-терапии, необходимо весьма строго подходить к критериям отбора больных для проведения высокоэффективного, но дорогостоящего лечения. На наш взгляд, назначение омализумаба абсолютно оправдано у детей и подростков с высоким риском фатальной астмы, имеющих тяжелые обострения болезни в анамнезе, прогрессивно снижающие показатели функции легких; у больных, часто обращающихся за экстренной медицинской помощью, в том числе стационарной, а также нуждающихся в применении системных ГКС.

6. Forman S.B., Garrett A.B. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcepsilonRI // Cutis. — 2007; 80 (1): 38–40.
7. Bousquet J., Wenzel S., Holgate S. et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma // Chest. — 2004; 125 (4): 1378–1386.
8. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Review) // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006; Issue 2: CD003559.