

Научная статья
УДК 616.248
DOI: 10.18101/2306-1995-2024-1-13-18

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

© **Буйнова Светлана Николаевна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии,
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ
Россия, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100
33s1@rambler.ru

© **Шинкарева Вера Михайловна**

врач отделения эндокринологии,
Областная детская клиническая больница
Россия, 664003, г. Иркутск, бул. Гагарина, 4
shinkareva@igodkb.ru

Аннотация. Бронхиальная астма — это заболевание, которое не только влияет на качество жизни в детском возрасте, но и увеличивает риск патологии легких у взрослых пациентов, поэтому проведение своевременной адекватной терапии астмы у детей является важной задачей. Помимо традиционной противовоспалительной базисной терапии (глюкокортикостероидами, бронхолитиками и т. д.) в настоящее время для лечения астмы у детей широко используются и биологические препараты. Наиболее изученным таким препаратом у детей является омализумаб — гуманизированное моноклональное антитело к IgE. В статье обобщен опыт применения омализумаба у детей, приведены краткосрочные и долгосрочные результаты его эффективности и безопасности. К ранним критериям эффективности терапии у детей относится снижение частоты симптомов и количества обострений. Терапия в течение 6–12 месяцев приводила к снижению общего IgE и улучшению функции легких, по данным спирометрии. Тяжелых реакций на препарат зафиксировано не было. Лечение омализумабом позволяет модифицировать течение бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, дети, контроль бронхиальной астмы, биологическая терапия, омализумаб, функция легких, общий IgE, дневные и ночные симптомы, безопасность омализумаба.

Для цитирования

Буйнова С. Н., Шинкарева В. М. Современные возможности таргетной терапии астмы у детей // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2024. № 1. С. 13–18.

Бронхиальная астма — не только одно из самых частых хронических заболеваний в детском возрасте, значительно снижающее качество жизни пациентов из-

за частых обострений и госпитализаций¹. Хроническое воспаление дыхательных путей при астме способствует ремоделированию стенки бронхов, которое усиливается параллельно с увеличением тяжести астмы [6; 8]. Таким образом, детская астма нарушает нормальное созревание легких, снижает функцию легких в подростковом и взрослом возрасте и увеличивает риск развития хронической обструктивной болезни легких. Раннее подавление воспаления дыхательных путей в детстве и предотвращение обострений астмы могут улучшить созревание легких, что приведет к хорошей функции легких и предотвращению хронической обструктивной болезни легких у взрослых [16].

Для контроля над заболеванием традиционно применяются противовоспалительные препараты (глюкокортикостероиды, бронхолитики, антилейкотриеновые и т. п.), а последние два десятилетия — и таргетная (биологическая) терапия. Для таргетной терапии астмы в России используют моноклональные антитела к IgE, интерлейкинам 4 и 5 и к рецептору интерлейкина 5 [5; 11]. У детей выбор биологических препаратов ограничен возрастом: разрешены к применению омализумаб и меполизумаб с 6 лет, дупилумаб и тезепилумаб — с 12 лет. Наиболее изученным препаратом у детей является омализумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG- антитело к Fcε-рецептору IgE [1; 2; 12; 14]. Связывание свободного IgE препятствует взаимодействию последнего с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления T1 типа, что уменьшает аллергический воспалительный каскад [10]. Омализумаб также снижает экспрессию FcεRI в базофилах, тучных клетках и дендритных клетках и подавляет высвобождение цитокинов Th2-го типа иммунного ответа [4]. Это приводит к снижению частоты обострений заболевания, госпитализаций по поводу астмы, дозы пероральных кортикостероидов, а также улучшению функции легких и качества жизни [3; 7; 15]. При длительном применении омализумаба у взрослых, по данным биопсии и мультиспиральной компьютерной томографии, показано уменьшение ремоделирования дыхательных путей (у детей такие исследования не проводились) [9; 13].

Нами был проанализирован опыт назначения омализумаба у 8 детей с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 13 лет (на начало терапии). Всем детям назначали общеклинические, биохимические, иммунологические исследования, спирометрию, пробу с бронхолитиком, исследование пиковой скорости выдоха, а также другие исследования по показаниям.

¹ Клинические рекомендации: бронхиальная астма: возрастная категория: взрослые, дети / Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. Москва, 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2 (дата обращения: 12.09.2023). Текст: электронный; Global Initiative for Asthma. 2022 GINA main report. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports> (дата обращения: 11.09.2023). Текст: электронный.

Согласно данным анамнеза, бронхиальная астма дебютировала у детей в возрасте от 2 до 6 лет, ко времени начала биологической терапии у них диагностированы от 1 до 3 коморбидных заболеваний, в том числе аллергический ринит, атопический дерматит и т. п. Все пациенты непрерывно получали комбинированную базисную терапию ингаляционными кортикостероидами (не менее 500 мкг в сутки) в сочетании с длительнодействующими в 2-агонистами. Кроме того, 2 детей не менее 6 месяцев получали дополнительно тиотропий Респимат в дозе 5 мг в сутки, а одному ребенку в течение последнего года проведено 3 курса преднизолона *reg os* длительностью от 5 до 14 дней. Несмотря на такой объем регулярной базисной терапии, у всех пациентов в течение последнего года зарегистрировано от двух до трех обострений, потребовавших госпитализации в стационар. Вне обострений у всех детей отмечались дневные симптомы от 3–4 раз в неделю до 2 раз в день, а также ночные симптомы 1–2 раза в неделю. По данным спирографии и пробы с бронхолитиком, показатели ФЖЕЛ и ОФВ1 оставались на нижней границе нормальных значений ($83,3\pm 3,4\%$ и $82,0\pm 7,4\%$), индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ) и индекс действия бронхолитика были снижены ($65,5\pm 4,7$ и $28,0\pm 6,5\%$). Уровень общего IgE в сыворотке крови определялся от 262 до 961 МЕ/мл (в среднем, $605,25\pm 101,73$ МЕ/мл).

Неконтролируемое течение тяжелой персистирующей бронхиальной астмы на фоне базисной терапии, соответствующей 4-й ступени, послужило показанием назначения таргетной терапии омализумабом. Согласно инструкции, пациенты получали биологическую терапию в зависимости от уровня общего IgE и массы тела 1 раз в две или четыре недели. Длительность терапии омализумабом составила от 5 до 54 месяцев (2 детям на момент оценки проводили лечение 5 месяцев, 6 пациентам — от 23 до 54 месяцев). Наиболее ранним критерием эффективности терапии (через 2–4 месяца) было снижение частоты симптомов — дневных до 1–2 раз в неделю, ночных — до 1–2 раз в месяц. В течение 4–6 месяцев от начала терапии пациенты отметили лучшую переносимость физической нагрузки. Хотя этот показатель в проведенном исследовании определялся субъективно (исчезла одышка при ходьбе, подъеме на 3–4 этаж и т. д.), но его отметили все дети, т. к. он значимо влиял на качество жизни.

Количество обострений составило 1–2 в течение первого года терапии, все они были кратковременными и купировались амбулаторно; только у одного ребенка, получавшего омализумаб в течение 5 месяцев, потребовалась госпитализация. Снижение уровня общего IgE (в среднем, $315,60\pm 109,52$ МЕ/мл, *t*-критерий 1,94) отмечалось через 9–12 месяцев от начала терапии.

У двух пациентов, получавших омализумаб в течение первых 5 месяцев, не отмечено улучшения показателей спирографии. У 6 детей, у которых биологическая терапия составила 23 и более месяцев, регистрировалось увеличение ФЖЕЛ ($98,7\pm 3,4\%$, $p<0,001$), индекса Тиффно ($77,2\pm 3,3\%$, $p<0,05$), а также уменьшение индекса действия бронхолитика более чем в 2 раза ($12,0\pm 1,9\%$), но различия до и после лечения не достигали уровня достоверности.

В течение года применения омализумаба у подростков мы не отметили развития нежелательных явлений, связанных с приемом омализумаба. У двух пациентов отмечались кратковременные местные реакции в виде эритемы и папулы, которые купировались самостоятельно и не требовали изменения графика введения препарата.

Таким образом, опыт применения омализумаба при тяжелой бронхиальной астме у детей показывает, что наиболее ранними эффектами терапии были клинические симптомы (уменьшение дневных и ночных симптомов, лучшая переносимость физической нагрузки), которые отмечались уже через 6 месяцев после начала терапии. Также к ранним эффектам можно отнести снижение количества и тяжести обострений заболевания. Улучшение функции легких достижимо в поздние сроки — не ранее, чем через 24–36 месяцев лечения, поэтому биологическую терапию астмы необходимо продолжать как можно дольше. Это достаточно безопасный и эффективный метод лечения, позволяющий достичь контроля над заболеванием при тяжелой астме на 4–5 ступени заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Куличенко Т. В., Торшхоева Р. М., Намазова Л. С. Опыт лечения омализумабом подростков с тяжелой атопической бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5, № 6. С. 30–34. Текст: непосредственный.
2. Шнайдер К. О., Максимов М. Л., Романов Б. К. Безопасность применения омализумаба в лечении бронхиальной астмы среднетяжелой и тяжелой степени // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 1. С. 89–98. Текст: непосредственный.
3. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey / A. Deschildre, C. Marguet, J. Salleron [et al.] // Eur. Respir. J. 2013;42:1224–1233.
4. An Update on Anti-IgE Therapy in Pediatric Respiratory Diseases / A Licari, R Castagnoli, E Panfili [et al.] // Curr Respir Med Rev. 2017 Mar;13(1):22–29.
5. Biologicals in childhood severe asthma: the European PERMEABLE survey on the status quo / E Santos-Valente, H Buntrock-Döpke, R Abou Taam [et al.]. ERJ Open Res. 2021 Aug 16;7(3):00143-2021.
6. Early origins of lung disease: towards an interdisciplinary approach. / NDJ Ubags, MA Alejandro Alcazar, SG Kallapur [et al.] // Eur Respir Rev. 2020 Oct 1;29(157):200191.
7. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma / WW Busse, M Humbert, T Haselkorn [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Feb;124(2):190-196.
8. Glasser S. W. Pathogenesis of Interstitial Lung Disease in Children and Adults / SW Glasser, WD Hardie, JS Hagood // Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2010 Mar;23(1):9–14.
9. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma // J. Respiration. 2012;83:520–528.
10. Kawakami T., Blank U. From IgE to Omalizumab // J Immunol. 2016. Dec 1;197(11):4187–4192.
11. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma / C. Pelaia, C. Crimi, A. Vatrella [et al.]. Front Immunol. 2020 Nov 30;11:603312.
12. Multiple doses of a recombinant humanized monoclonal anti IgE antibody are safely tolerated and decrease free serum IgE to undetectable levels / J Froehlich, M Schoenhoff, P Jar-dieu [et al.] // J Allergy Clin Immunol. 1995:356.

13. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics / W. Zastrzeżyńska, M. Przybyszowski, S. Bazan-Socha [et al.] // *J Asthma*. 2020 May; 57(5):468-477.

14. Schulman E. S. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders / ES Schulman // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Oct 15;164(8 Pt 2):6–11.

15. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma / M. Brodlić, M. C. McKean, S. Moss, D. A. Spencer // *Arch Dis Child*. 2012. Jul; 97(7): 604–609.

16. Tsuge M. Novel Lung Growth Strategy with Biological Therapy Targeting Airway Remodeling in Childhood Bronchial Asthma / M. Tsuge, M. Ikeda, H. Tsukahara // *Children (Basel)*. 2022. Aug 19;9(8):1253.

Статья поступила в редакцию 16.02.2024; одобрена после рецензирования 19.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

MODERN PERSPECTIVES OF TARGETED THERAPY OF ASTHMA IN CHILDREN

Svetlana N. Buiyнова

Cand. Sci. (Medicine), A/Prof. of Clinical Allergology and Pulmonology Department
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch
of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
of the Ministry of Health of the Russian Federation
100 Yubileiny microdistrict, Irkutsk 664049, Russia
33s1@rambler.ru

Vera M. Shinkaryova

Doctor at Endocrinology Department
Oblast Children's Clinical Hospital
4 Gagarina blvd., Irkutsk 664003, Russia
shinkareva@igodkb.ru

Abstract. Bronchial asthma is a disease that not only affects the quality of life in childhood, but also increases the risk of lung pathology in adult age, so timely and adequate treatment of asthma in children is an important task. In addition to traditional anti-inflammatory basic therapy (glucocorticosteroids, bronchodilators, etc.), biological drugs are currently widely used to treat asthma in children. The most studied biological drug is omalizumab, a humanized monoclonal antibody to IgE. The article summarizes the experience of using omalizumab in children and provides short- and long-term results of its effectiveness and safety. Early criteria for the efficacy of therapy in children include reduction in symptoms and number of exacerbations. Therapy for 6–12 months led to a decrease in total IgE and an improvement in lung function as measured by spirometry. No severe reactions to the drug were recorded. Treatment with omalizumab makes it possible to modify the course of bronchial asthma in children.

Keywords: bronchial asthma, treatment, children, control of bronchial asthma, biological therapy, omalizumab, pulmonary function, total IgE, daytime and nighttime symptoms, safety of omalizumab.

For citation

Buynova S. N., Shinkaryova V. M. Modern Perspectives of Targeted Therapy of Asthma in Children. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2024; 1: 13–18 (In Russ.).

The article was submitted 16.02.2024; approved after reviewing 19.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.