Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: ассистент, зав.отделением Герасимова Т.А.

Реферат

На тему: «Биологическая терапия пациентов детского возраста с тяжелой бронхиальной астмой»

Выполнила: врач-ординатор Моисеева А.М.

г. Красноярск, 2023 г.

**Список сокращений**

АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

БА – бронхиальная астма

ДДБА – длительнодействующие b2-агонисты

ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероиды

СГКС – системные глюкокортикостероиды

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ФВД – функция внешнего дыхания

EMA - European Medicines Agency — Европейское медицинское агентство

FDA - Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США

GINA – Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по астме

IgE - иммуноглобулин E

IL-4Rα - альфа-рецептор интерлейкина-4

IL-5 - интерлейкин-5

IL-5Rα - альфа-рецептор интерлейкина-5

|  |  |
| --- | --- |
| **Актуальность темы** |  |

Актуальность проблемы аллергических заболеваний, несомненно, обусловлена их высокой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости, что показывают данные сравнительных эпидемиологических исследований. Так, в глобальном масштабе эксперты ВОЗ полагают, что с учетом настоящих тенденций, к 2050 г. большая часть населения земного шара будет страдать теми или иными аллергическими заболеваниями, а по данным НИИ иммунологии ФМБА России уже в настоящее время частота выявления аллергических заболеваний в Российской Федерации (РФ) колеблется от 15 до 35%. С другой стороны, отмечается также возрастание частоты тяжелых форм отдельных хронических аллергических заболеваний. Известно, что бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться значимой проблемой общественного здравоохранения не только в связи с ее высокой распространенностью (до 340 млн во всем мире, а в РФ у 6,9% взрослых, у детей и подростков до 10%), но и выраженным ее влиянием на качество и продолжительность жизни пациентов, а также с высокой инвалидизацией и потенциальной летальностью. Следует отметить, что в РФ отмечается высокое экономическое бремя при БА, которое, с учетом непрямых затрат, составляет 13,7 млрд руб. в год, при этом наибольший ущерб ассоциирован с лечением тяжелых форм заболевания и его обострен.

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Симптомы изменяются с течением времени по характеру и интенсивности. БА обычно связана с гиперреактивностью и воспалением дыхательных путей, но они не являются необходимыми или достаточными для постановки диагноза. Нарушения бронхиальной проходимости обратимого характера подтверждаются исследованием ФВД с бронхолитическим тестом. Бронхиальная астма является актуальной проблемой педиатрии и клинической медицины в целом. БА у детей приводит к снижению качества жизни как детей, так и членов семьи, может явиться причиной инвалидности, а иногда и драматических исходов. Клинические проявления БА у детей зависят от возраста. Наибольшие трудности в диагностике возникает у детей первых пяти лет жизни. Это связано с тем, что анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста предрасполагают к развитию обструкции, которая может быть транзиторной. Своевременная диагностика БА очень важна, так как определяет раннее начало терапии и прогноз.

Тяжелая астма у детей представляет собой серьезную экономическую проблему. Вариантом лечения может быть биологическая терапия, которая целенаправленно воздействует на определенные молекулы и сигнальные пути, играющие роль в патогенезе астмы. Современные подходы к терапии означают тщательный подбор препарата в соответствии с патогенетическими характеристиками заболевания у конкретного больного, которые связаны с таким понятием, как эндотипы и соответствующие им биомаркеры. Одним из примеров такой терапии является биологическая терапия астмы. Среди препаратов, зарегистрированных для лечения астмы, наиболее исследованным является омализумаб, по эффективности и безопасности которого накоплен большой объем информации и опыт клинического применения. Также имеется меполизумаб, который, вероятно, станет широкодоступен для клинического использования в ближайшее время. Активно изучаются и другие молекулы в качестве кандидатов, некоторые препараты, применяющиеся в данный момент у взрослых, могут в скором времени быть зарегистрированы для применения у детей.

**Тяжелая бронхиальная астма**

Не существует общепризнанного определения термина «тяжелая астма». Европейское респираторное общество и Американское торакальное общество предлагают определять тяжесть астмы в соответствии с объемом получаемой терапии, которая нужна для поддержания контроля над симптомами заболевания. Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии.

Существует много факторов, определяющих тяжелое течение БА: фенотип заболевания, коморбидные состояния, продолжающееся воздействие триггерных факторов, низкая приверженность к лечению, неадекватная терапия вследствие отсутствия специализированного наблюдения и т. д. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев ТБА — мультидисциплинарная проблема, требующая привлечения специалистов разных профилей (аллерголог-иммунолог, пульмонолог, ЛОР, ревматолог, эндокринолог, гастроэнтеролог, врач функциональной диагностики). Соответственно, врач общей практики по объективным причинам, как правило, не в состоянии успешно решить весь комплекс диагностических и лечебных задач, возникающих при ведении пациентов с ТБА. При этом существует проблема и нехватки специалистов по респираторной патологии (пульмонологи, аллергологи-иммунологи).

Тяжелая БА – это астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень 5).

Трудная для лечения БА- это астма, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени 4 или 5 по GINA (например, ИГКС в средней или высокой дозе со вторым контроллером (ДДБА или АЛТР); поддерживающая терапия ГКС), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений. Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как: неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза.

Тяжелая астма является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС уменьшаются. Большая часть пациентов с тяжелой БА относится к T2- эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля: интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 13.  Таким образом, астма считается тяжелой, если за последний год требовалось лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в сочетании с длительно действующими бета-агонистами или антилейкотриеновыми препаратами, или теофиллином. Также астма считается тяжелой, если для достижения контроля требуется лечение системными кортикостероидами в течение ≥ 50% времени за последний год — 5 ступень по GINА. Тяжелой также считается астма, которая не поддается контролю даже вышеуказанными препаратами.

Перед рассмотрением диагноза тяжелая БА необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы:

* Плохая техника ингаляции (до 80% пациентов);
* Низкая приверженность лечению (до 50% пациентов);
* Ошибочный диагноз БА;
* Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА;
* Продолжающийся контакт с триггером (аллерген при подтвержденной сенсибилизации, профессиональный триггер).

У пациентов с трудноконтролируемой БА рекомендуется проводить терапию, соответствующую 4–5 ступеням лечения БА.

В случае Т2-астмы (основные биомаркеры – эозинофилия крови и мокроты; высокие уровни сывороточного IgE; высокие уровни FeNO, клинические – частота обострений) используются препараты группы таргетной терапии тяжелой БА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб.

Введение биологических препаратов должно проводиться в условиях специализированных центров или пульмонологических отделений, в которых есть опыт применения данных препаратов. Биологические препараты могут селективно воздействовать на определенные сигнальные пути, блокируя их. Более того, они могут воздействовать на определенные патогенетические механизмы, лежащие в основе патологического процесса.

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, синтезированным с помощью рекомбинантных технологий. Он способен связываться со свободно циркулирующим IgE. Снижая уровень циркулирующего IgE, омализумаб предотвращает соединение его с рецепторами на базофилах, тучных клетках и других клетках. Это предотвращает высвобождение провоспалительных медиаторов. Омализумаб вводят подкожно, а дозу и частоту введения (каждые 2 или 4 недели) подбирают в соответствии с весом пациента и таблицами общего уровня IgE (30–1500 МЕ/л). Как правило, омализумаб вводят в условиях стационара, что позволяет контролировать состояние пациента после введения. Терапия омализумабом рекомендуется взрослым, подросткам и детям старше 6 лет с тяжелой аллергической БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4. Омализумаб показан в качестве дополнительной терапии для детей старше 6 лет со среднетяжелой и тяжелой астмой, у которх положительные кожные прик-тесты или специфические IgE к круглогодичным аэроаллергенам, а симптомы астмы не контролируются ингаляционными кортикостероидами и длительно действующими бета-агонистами. Также он показан детям с зафиксированными тяжелыми обострениями, частыми дневными симптомами или ночными пробуждениями, и для детей старше 12 лет при снижении функции легких (ОФВ1 < 80%). У пациентов с аллергической бронхиальной астмой терапия омализумабом приводит к снижению числа обострений, улучшению функции легких, снижению дозы или полной отмене системных ГКС у 57% пациентов после 1 года терапии. Важно подчеркнуть, что если пациенты не дают клинически значимый ответ в течение 16 недель от начала терапии, продолжать лечение, вероятно, не имеет смысла. Среди наиболее частых побочных эффектов у детей старше 12 лет — головная боль, реакции в месте введения (покраснение, припухлость, боль, зуд), у детей старше 6 лет — головная боль и лихорадка. Вопрос об оптимальной продолжительности лечения пока остается открытым, однако некоторые работы показывают прямую корреляцию между продолжительностью терапии и выраженностью положительных эффектов. Лечение следует продолжать по меньшей мере год.

Эозинофилы и их медиаторы играют важную роль в патогенезе астмы. ИЛ-5 является медиатором, который принимает участие в созревании, активации, пролиферации и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб — гуманизированные моноклональные антитела. Они могут связывать ИЛ-5 и предотвращать его взаимодействие с альфа-рецептором ИЛ-5 (IL-5Rα). Меполизумаб показан в качестве дополнительной терапии для пациентов с тяжелой рефрактерной эозинофильной астмой. Во многих исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность меполизумаба у пациентов с уровнем эозинофилов в крови > 150 клеток/мкл или > 300 клеток/мкл за предшествующий год. Терапия меполизумабом (препарат гуманизированных моноклональных антител, избирательно связывающих интерлейкин-5, назначается взрослым и детям в возрасте 12 лет и старше в дозе 100 мг, а для детей в возрасте от 6 до 12 лет – 40 мг в форме подкожной инъекции каждые 4 недели) рекомендована в качестве дополнительного поддерживающего лечения тяжелой бронхиальной астмы эозинофильного профиля воспаления у пациентов старше 6 лет. Меполизумаб возвращает уровень эозинофилов в пределы физиологической нормы у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой как аллергического, так и неаллергического генеза и при использовании в комбинации с традиционной терапией значительно уменьшает риск обострений, включая обострения с потребностью в госпитализации и/или обращением за неотложной помощью, а также приводит к снижению, вплоть до отмены, дозы системных ГКС и обеспечивает улучшение контроля заболевания и качества жизни пациентов. Вводимая доза препарата фиксирована и не зависит от веса пациента и каких-либо биомаркеров воспаления при астме. Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, реакции в месте введения. Так как эозинофилы играют важную роль в защите от гельминтов, меполизумаб, так же как и другие антитела к ИЛ-5, не применяются у пациентов с гельминтозами, а в остальных случаях перед началом терапии следует провести исследования для исключения гельминтозов.

Так же как и в случае с омализумабом, не определена оптимальная продолжительность терапии меполизумабом, а высокая стоимость ограничивает его применение. После 12 месяцев терапии рекомендуется оценить, снизилась ли частота обострений астмы на фоне терапии хотя бы на 50% для принятия решения относительно продолжения терапии.

Реслизумаб - моноклональные антитела к IL-5, и, так же как и меполизумаб, может предотвращать его взаимодействие с альфа-рецептором ИЛ-5 (IL-5Rα). Реслизумаб зарегистрирован для применения у взрослых с тяжелой эозинофильной астмой. В настоящее время для применения у детей препарат не одобрен. Терапия реслизумабом (анти-ИЛ-5) рекомендуется взрослым пациентам (≥18 лет) с тяжелой БА и эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови ≥400 клеток/мкл).

Бенрализумаб — моноклональные антитела к альфа-рецептору ИЛ-5 (IL-5Rα), ингибирует сигнальный путь ИЛ-5. Зарегистрирован для дополнительной терапии взрослых (EMA), а также детей с 12 лет (FDA) с тяжелой эозинофильной астмой. Терапия бенрализумабом (моноклональное антитело против рецептора ИЛ-5, антиИЛ-5Рα) рекомендуется взрослым пациентам ≥18 лет с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным фенотипом (уровень эозинофилов крови ≥300 клеток/мкл). Препарат вводится в дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 недели первые 3 инъекции, далее один раз в 8 недель.

Интерлейкин-4 играет ключевую роль в активации Th2-опосредованного пути аллергического воспаления. Дупилумаб — моноклональные антитела, связывающиеся с альфа-рецептором ИЛ-4 (IL-4Rα). Разрешен к применению у детей старше 12 лет с тяжелой эозинофильной астмой, а также у детей с атопическим дерматитом, что делает его интересным вариантом при наличии обоих заболеваний у пациента. Терапия дупилумабом (человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ИЛ-4Рα, ингибирующее передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13; начальная доза 400 или 600 мг, затем 200 или 300 мг подкожно 1 раз в 2 недели) рекомендуется пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы (число эозинофилов в периферической крови ≥150 клеток/мкл) или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих СГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови). Дупилумаб значительно снижает частоту обострений, улучшает легочную функцию, контроль бронхиальной астмы и качество жизни, даже у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой при одновременном снижение дозы СГКС. Дупилумаб также может рассматриваться как терапевтическая опция для пациентов с сочетанием тяжелой бронхиальной астмы и среднетяжелого, и тяжелого атопического дерматита. Доза препарата не зависит от веса пациента и каких-либо биомаркеров бронхиальной астмы. Для пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, как правило, характерно позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами), наличие фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи.

Сводная таблица по препаратам (табл. 1)

Таблица 1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Мишень | Возраст пациента | Эффекты |
| Омализумаб | Моноклональные антитела к IgE | ≥ 6 лет (ЕМА)≥ 6 лет (FDA) | ↓ частоту обострений астмы↓ частоту госпитализаций↓ потребность в пероральных кортикостероидах↑ качество жизни↑ контроль астмы |
| Меполизумаб | Моноклональные антитела к IL-5 | ≥ 12 лет (ЕМА)≥ 6 лет (FDA) | ↓ частоту обострений астмы↓ потребность в пероральных кортикостероидах↑ контроль астмы↑ функцию легких |
| Реслизумаб | Моноклональные антитела к IL-5 | ≥ 18 лет (ЕМА)≥ 18 лет (FDA) | ↓ частоту обострений астмы↑ контроль астмы↑ качество жизни↑ функцию легких |
| Бенрализумаб | Моноклональные антитела к IL-5Ra | ≥ 18 лет (ЕМА)≥ 18 лет (FDA) | ↓ частоту обострений астмы↑ контроль астмы↓ потребность в пероральных кортикостероидах |
| Дупилумаб | Моноклональные антитела IL-4Ra | ≥ 12 лет (ЕМА)≥ 12 лет (FDA) | ↓ частоту обострений астмы↑ функцию легких |

В настоящее время проходят исследования моноклональных антител к ИЛ-13 (тралокинумаб и лебрикизумаб). ИЛ-13 играет важную роль в активации Th2-опосредованного пути аллергического воспаления. Также в настоящее время исследуется новое моноклональное антитело к IgE лигелизумаб, аффинность которого к IgE в 50 раз выше, чем у омализумаба, что позволят в 9 раз эффективнее снижать уровень циркулирующего IgE. Также в процессе исследований находятся новые молекулы — моноклональные антитела к CεmX домену, связывающегося с мембраной IgE (квилизумаб), что позволяет заблокировать сигнальный путь IgE на более высоком уровне. Они взаимодействуют не со свободно циркулирующим IgE, а с IgE, экспрессирующимся на мембране B лимфобластов, продуцирующих IgE, что вызывает лизис и предотвращает формирование IgE-продуцирующих лимфоцитов. Действие этих препаратов не зависит от уровня свободно циркулирующего IgE. Однако пока эти препараты не показали значимого клинического эффекта.

**Центр биологической терапии бронхиальной астмы**

В Республике Татарстан на базе Республиканской клинической больнице МЗ РТ, с учетом особенностей функционирования клиники, наличия мультидисциплинарной бригады, амбулаторного и стационарного звена специализированной медицинской помощи, широких возможностей диагностики и, что особенно важно, собственного накопленного практического опыта по проведению биологической терапии ТБА во взаимодействии с кафедрой клинической иммунологии с аллергологией КГМУ, сложились оптимальные условия для создания на функциональной основе Центра биологической терапии ТБА, который был организован в соответствии с приказом МЗ РТ № 2365 от 25.12.2020. Основными задачами функционирования центра определены направления лечебной, профилактической, организационно-методической и научной работы.

Показания для направления пациентов в центр БТ ТБА:

1.Установленный диагноз тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с одним или более критериев:

* Неконтролируемое течение заболевания на фоне проведения базисной противовоспалительной терапии ступени 4–5.
* Обострения бронхиальной астмы с потребностью в применении системных ГКС и/или госпитализации на фоне базисной противоспалительной терапии ступени 4–5 более 1 раза в год.
* Одно или более обострений БА в анамнезе с госпитализацией в ОРИТ и/или проведением ИВЛ.
* Необходимость постоянного применения системных ГКС для достижения контроля БА.
* Развитие значимых побочных эффектов на фоне базисной эмпирической терапии ступени 4–5.
* Наличие выраженных лабораторных изменений: высокаяэозинофилия, высокий уровень IgE общего, наличие признаков системного воспаления (устойчивое повышение СОЭ, СРБ, необъяснимое другими. причинами)

2. Тяжелая бронхиальная астма с наличием или подозрением на одно или более следующих коморбидных расстройств:

* Хронический риносинусит, в том числе полипозный риносинусит, аллергический ринит тяжелого течения.
* Другие хронические заболевания респираторной системы (ХОБЛ, др.). Атопический дерматит.
* Признаки дисфункционального расстройства гортани, признаки дисфункционального дыхания.
* Депрессивное расстройство

3. Бронхиальная астма, пациенты, которым в настоящее время или ранее проводилась биологическая терапия.

Задачи центра БТ ТБА:

1. Выявление пациентов в возрасте 18 лет и старше, страдающих ТБА.

2. Верификация диагноза ТБА, диагностика и коррекция коморбидных состояний, определение показаний к проведению биологической терапии.

3. Внедрение и проведение современных методов лечения ТБА, включая биологическую терапию, обеспечение своевременности, этапности и преемственности лечения.

4. Диспансерное наблюдение за пациентами с ТБА, разработка и планирование проведения медико-социальных мероприятий.

5. Ведение Республиканского регистра пациентов с ТБА.

6. Обеспечение преемственности в работе с детским центром биологической терапии ТБА.

7. Внедрение стационар-замещающих технологий.

**Заключение**

Биологическиая терапия открывает возможности в случае недостаточной эффективности традиционной терапии астмы и отсутствия контроля над симптомами. Среди всех биологических препаратов для лечения астмы, самое большое количество данных накоплено для омализумаба, имеется существенный опыт его применения. Эта область быстро развивается, регистрируются новые препараты, такие как меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб. Требуются исследования по сравнению данных препаратов с омализумабом, особенно для меполизумаба, так как по данному препарату накоплено самое большое количество данных после омализумаба.

В исследовании Nachef et al. — метаанализе по сравнению эффективности омализумаба и меполизумаба в лечении тяжелой астмы — была показана сравнимая эффективность этих двух препаратов. Однако из-за высокой гетерогенности критериев выбора препарата однозначных выводов о том, в какой ситуации какой препарат рекомендовать сделать не удалось.

Следует отметить, что большинство клинических исследований биологической терапии тяжелой астмы включали мало детей или не включали их вовсе, что является предпосылкой для проведения таких исследований с участием детей.

Также при выборе препарата играет роль и экономический аспект. В настоящее время меполизумаб дороже омализумаба, в том числе и из-за того, что является более новой молекулой. Необходимы исследования по изучению экономической эффективности.

Список литературы:

1. Mattia Giovannini, Francesca Mori, Simona Barni et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? // Italian Journal of Pediatrics (2019) 45:151
2. Клинические рекомендации Бронхиальная астма. 2021г. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика.» Пятое издание 2017г. Российское респираторное общество. Педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ.
4. Скороходкина О.В., Шагвалиева Р.А., Демьянова Е.В., Багаутдинов А.В., Лунцов А.В., Дьякова Е.В. Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы: организационные и клинические аспекты, опыт организации специализированного Центра. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 4, С. 14-19
5. Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская Основы биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы для практических врачей. Астма и аллергология. 2019; 3: 8-12
6. Скороходкина О.В., Валеева А.Р., Лунцов А.В., Поздняк В.А. Эффективность таргетной биологической терапии у больных тяжелой атопической бронхиальной астмой (результаты собственного клинического опыта). Терапевтический архив. 2019; 91 (12): 57–62.