

ВЛИЯНИЕ ОМАЛИЗУМАБА НА СОДЕРЖАНИЕ IGE ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ЕЁ ТЕЧЕНИИ

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Очилов С.И*.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Ташкентский педиатрический медицинский институт*

ХУЛОСА

Ушбу шарҳ омализумабнинг IgE миқдорига ва атопик бронхиал астмани кечишига таъсирини қўрсатади, омализумабни қўллашдан кейин IgE миқдорининг қўпайиши механизмини тушунтиради ва препаратнинг ножўя таъсирини таърифлайди.

Калим сўзлар: омализумаб, бронхиал астма, IgE, ножўя таъсири.

Ведущая роль IgE в патогенезе атопической бронхиальной астмы (БА) известна с 50-х годов прошлого века, когда была установлена прямая зависимость между его уровнем и степенью тяжести заболевания. Вместе с тем, куда более сложной задачей оказался поиск лекарственных средств, способных снижать уровень IgE у больных с данной патологией. Практически сразу было установлено, что классические антигистаминные препараты всех поколений существенно не влияют на его уровень и, следовательно, не могут быть использованы для патогенетического лечения атопической формы БА. Кромолин (натрия кромогликат, интал) является лишь стабилизатором тучных клеток и тормозит выброс ими гистамина и не влияет на выработку IgE. Адреномиметики являются патогенетическими средствами, влияя на тонус гладкой мускулатуры и также не имеют отношения к IgE. Лишь глюкокортикоиды, независимо от способа применения, напрямую влияют на уровень IgE, приводя к снижению его уровня. Однако при тяжелой, трудно контролируемой БА, особенно при системном применении, развиваются различные побочные эффекты, присущие глюкокортикоидам, степень тяжести которых пропорциональна тяжести заболевания, его продолжительности и вводимой дозе глюкокортикостероидов ГКС [1].

Практически до конца 90-х годов прошлого века не существовало базисных этиопатогенетических средств лечения БА, в результате чего до 28-40% пациентов БА отмечалось трудно контролируемое течение заболевания, сопровождающееся частыми приступами и порой требующее применение больших доз ГКС. Во многих руководствах по пульмонологии того времени при тяжелом течении БА рекомендовалась пульс-терапия ГКС, которая приводила к временному облегчению течения заболевания, сопровождаясь снижением уровня IgE. Однако с развитием иммунологии и изучением иммунологических механизмов развития атопической формы БА стало

SUMMARY

This review shows the effect of omalizumab on IgE levels and the course of atopic bronchial asthma, explains the mechanism of IgE increase after administration of omalizumab, and describes the side effects of the drug.

Keywords: omalizumab, bronchial asthma, IgE, side effects.

возможным применение различных моноклональных антител к различным звеньям иммунопатогенеза БА.

Ритуксимаб – моноклональное антитело к В-клеткам (CD20) лимфоцитам, широко применяется в ревматологии в лечении ревматоидного артрита, СКВ, системных васкулитов и значительно меньше в терапии БА, а также других аутоиммунных заболеваний (язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, тромбоцитопеническая пурпура). Он блокирует В-клетки и нарушает тем самым межклеточную кооперацию иммунного ответа, включая выработку IgE, а также выработку некоторых цитокинов. Однако ритуксимаб имеет достаточно большое число побочных эффектов и противопоказаний, что существенно ограничивает его применение. Другим собственно этиопатогенетическим препаратом является омализумаб, являющийся моноклональным антителом к IgE, напрямую снижающим его уровень [16,17].

Омализумаб - гуманизированное моноклональное антитело против IgE, созданное на основе человеческого IgG1 с каппа-легкой цепью, а связывание IgE обеспечивается участками мышиного антитела. Он используется при лечении БА и других аллергических заболеваний. В 1987 году Тапох подала свою первую патентную заявку на препарат-кандидат против IgE. Препарат был впервые одобрен в США в 2003 г, в Европейском Союзе – в 2005 г. В России первый отечественный биоаналог омализумаба был зарегистрирован в октябре 2020 года. Несмотря на то, что препарат зарегистрирован в Узбекистане, применяется он крайне ограничено как из-за высокой стоимости, так и неосведомленности широкого круга специалистов. Были получены с помощью гибридомной технологии мышиные моноклональные антитела (АТ) против участка человеческого IgE, связывающегося с Fcε1 в базофилах и в тучных клетках. Для этого чистотелинейных мышей иммунизировали человеческим IgE с последующим получением гибридомных клеток, синтезирующих АТ нужной специфичности.

Затем их гуманизировали путем устранения фрагментов мышиных АТ. Здесь лишь небольшой фрагмент легких цепей моноклональных АТ, ответственный за связывание с Fc3-доменом IgE, был «вставлен» в молекулу человеческого IgG1. Это моноклональное АТ, известное в настоящее время как анти-IgE (омализумаб, Ксолар), связывается строго с участком молекулы IgE, ответственным за соединение с рецептором. Содержание мышиных аминокислотных остатков в Ксоларе составляет менее 5 % [4,6,8,10].

Препарат показан в качестве поддерживающей терапии для профилактики обострений астмы и контроля симптомов у взрослых и подростков (12 лет и старше) с умеренной и тяжелой аллергической астмой, которая не поддается адекватному контролю, несмотря на применение ингаляционных кортикостероидов. Его вводят подкожно. Взрослым и подросткам от 12 лет и старше вводится доза омализумаба 300 мг каждые 4 недели. После введения 6 доз (примерно через 6 месяцев), курс лечения прекращается. Препарат связывается с IgE и блокирует его взаимодействие с высокоаффинными FcεRI-рецепторами, что предотвращает дальнейшее развитие патологического состояния. Применение у больных БА даёт заметное уменьшение FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов. В исследованиях *in vitro* в выделенных базофилах наблюдается выраженное снижение выброса гистамина (до 90 %). При этом свободный IgE на 96 % переходит в связанный. Общая концентрация IgE (связанного и свободного) повышается, так как образуется комплекс омализумаб-IgE, который выводится медленнее, чем свободный IgE. Поэтому на 16 неделе лечения концентрация общего IgE в 5 раз выше, чем до лечения. После отмены Ксолара увеличение общего IgE и уменьшение свободного IgE были обратимыми. Но содержание общего IgE оставалось повышенным в течение 1 года. Кохрановскими исследованиями было показано, что использование омализумаба достоверно уменьшает частоту обострений БА и снижает потребность в ингаляционных ГКС [10, 11, 13, 14, 18,19].

После введения препарат всасывается медленно. В исследованиях *in vitro* или *in vivo* не наблюдается образования преципитирующих комплексов (омализумаб + IgE), молекулярный вес которых превышает 1 млн. Да. Препарат не кумулируется при лечении БА. Печеночная элиминация IgG включает деградацию в РЭС печени и эндотелиальных клетках печени. Клиренс 1.3-3.5 мл/кг/сут (включает собственно клиренс IgG и клиренс путём специфического связывания, и образования комплексов с лигандом-мишенью, свободным IgE сыворотки крови). Увеличение массы тела пропорционально вызывает повышение клиренса. Период полувыведения препарата у больных БА составляет 26 дней, при этом интактный IgG выводится с желчью. Однако терапевтическое действие омализумаба не ограничивается лишь снижением уровня IgE. FcεR1 экспрессирован

на поверхности ТК, базофилов и антиген-презентирующих дендритных клеток, тогда как FcεR2 – на В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах, тромбоцитах. Это является обоснованием для применения ритуксимаба в лечении БА, являющегося блокатором В-клеток. Эти клетки играют различную роль в реакциях 1-го типа, поэтому удаление IgE из сыворотки имеет множественные последствия. Блокирование связывания IgE с FcεR1 уменьшает также экспрессию FcεR1 на базофилах на 97 %. Это соответствует сокращению числа рецепторов на 1 клетке с 240 000 до лечения до 8 600 после лечения и приводит к снижению ответа клеток на контакт с аллергеном. Снижение экспрессии FcεR1 после 6 мес. терапии омализумабом было выявлено и на тучных клетках кожи. Анти-IgE-АТ распознают связанные с мембраной IgE (mIgE) на В-клетках. Также предполагается, что снижение сывороточного IgE может быть связано в том числе и с апоптозом В-клеток, экспрессирующих mIgE. Блокирование связывания IgE с FcεR1 на дендритных клетках может снижать эффективность представления антигена Т-лимфоцитам, подавляя механизмы, способствующие хроническому воспалению бронхов через активацию Т-клеток. Омализумаб повышает уровень общего IgE, одновременно снижая уровень свободного IgE более чем на 95%. При этом происходит снижение уровня свободного IgE и IgE, связанного с FcεR1, и экспрессию FcεR1 на тучных клетках, базофилах, дендритных клетках и моноцитах. Он также уменьшает инфильтрацию тканей Т- и В-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками и базофилами. Общий уровень IgE в крови повышается после первой дозы, поскольку после связывания с Ксоларом они медленнее выводятся из организма [7,8,10,11,13,15,16,17].

Основным показанием для его применения является персистирующая атопическая БА средней и тяжелой степени, которая недостаточно контролируется применением ингаляционных ГКС, а также хроническая крапивница у пациентов с 18 лет, полипозный риносинусит у пациентов с 12 лет, пищевая аллергия.

Противопоказания для применения омализумаба являются гиперчувствительность, острый бронхоспазм, астматический статус. С осторожностью препарат вводят при почечной, печеночной недостаточности, аутоиммунных заболеваниях, риске развития гельминтозов (особенно на территориях эндемичных по гельминтозам), беременности, периоде лактации. В связи с наличием в составе препарата сахарозы, также применяется с осторожностью при сахарном диабете, синдроме нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимости фруктозы, дефиците сахарозы-изомальтозы. Среди побочных реакций в детской и подростковой практике наиболее распространенными были (на ≥1% чаще у пациентов): артралгия (8%), общая боль во всем теле (7%), боль в ногах (4%), усталость (3%), головокружение (3%), переломы (2%), боль в руке (2%), зуд (2%), дер-

матит (2%) и боль в ухе (2%). У взрослых - реакции в месте введения инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата, а также головная боль. Большинство нежелательных явлений имеют легкую или умеренную степень тяжести. В связи с чем, омализумаб применяется в педиатрической практике несколько реже, чем у взрослых [2,3,4,7].

Омализумаб продемонстрировал эффективность как в отношении атопической, так и в отношении неатопической бронхиальной астмы. Данный препарат обеспечивает снижение количества обострений, улучшение функциональных показателей (ОФВ1), а также снижение средней суточной дозы глюкокортикостероидов и даже полную их отмену [5].

Результаты исследования свидетельствуют о быстром и эффективном действии омализумаба у подавляющего большинства пациентов. Эффективность препарата составила 88,3%. При этом полное исчезновение симптомов отмечено в 70,6% случаев, в 17,7% – наблюдалось значительное их уменьшение. После 12 недель терапии омализумабом пациенты с БА значительно сократили прием ингаляционных глюкокортикостероидов. Его можно назначать в пожилом возрасте при условии проведения полной диагностики заболевания, так как не существует верхней возрастной границы к назначению данного препарата. Он облегчает течение БА независимо от возраста, но величина положительных эффектов, наблюдаемых у пожилых людей, несколько ниже, чем в других возрастных группах [5,18,19].

В ходе исследования эффективности и безопасности применения омализумаба у детей было выяснено, что из 38 детей, принявших участие в 24-недельном исследовании, 29 пациентов (76,3 %) достигли полностью или хорошо контролируемой БА по сравнению с 9 (23,7 %) пациентами в начале исследования. При другом исследовании, проведенного в Республике Башкортостан, было показано, что длительная терапия омализумабом у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой средней и тяжелой степени позволяет повысить контроль над заболеванием и эффективность лечения. Введение омализумаба к базисной терапии тяжелой персистирующей неконтролируемой БА существенно улучшает контроль над заболеванием, уменьшает риски будущих обострений и повышает качество жизни больных детей [5].

В настоящее время установлен противовоспалительный эффект Омализумаба, уменьшающего эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у пациентов с атопической БА, эозинофилию в мокроте, что коррелирует со снижением фракции выдыхаемого оксида азота на фоне биологической терапии. Омализумаб уменьшает толщину стенки бронхов, увеличивает просвет бронхов (по данным КТ-исследования), что клинически проявляется увеличением ОФВ1[9,10,12].

Таким образом, взаимодействуя с IgE, Ксолар

блокирует развитие воспалительного процесса при атопической БА в самом его начале, что значительно улучшает возможность лечения БА. Это значимо у пациентов с тяжелой персистирующей БА, не контролируемой приемом высоких доз ингаляционных ГКС. Он эффективно снижает количество обострений БА, обращений за экстренной помощью, улучшает показатели проходимости бронхов и снижает потребность в ГКС, что способствует достижению контроля БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дышать свободно – это возможно! Как помочь пациентам с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом? Мат. конф. //Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 991–998. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201050
2. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы. // Медицинский совет. 2021;(16):17–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-17-25>.
3. Сучкова Ю.Б., Осипова Г.Л., Чучалин А.Г., Пашкова Т.Л. Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения// Пульмонология 2009.- №3.- С.75-80.
4. Стрельцов Е.А., Демидов В.С., Цой Л.В., Коровина М.Э., Разыщикова Н.М., Каржауова А.Е. Безопасность и эффективность применения Омализумаба при бронхиальной астме. // Медицинский вестник Юга России. 2019; 10(2):6-12. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12>
5. Самигуллина Н.В., Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р. Опыт применения омализумаба в терапии атопической неконтролируемой бронхиальной астмы средней и тяжелой степени у детей в Республике Башкортостан //Медицинский вестник Башкортостана. 2022.-Том 17.- № 2 (98).- С.5-13.
6. Donald D.W. Asthma and therapeutics: recombinant therapies in asthma. // Allergy// Asthma Clin Immunol. – 2005. – Vol.1(1). – P.34- 41. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-1-1-34>
7. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma. //Front Pharmacol. 2022 Mar 10;13:839011. doi: 10.3389/fphar.2022.839011.
8. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. // J. Allergy Clin. Immunol. 2005 Mar;115(3):459-65. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053. PMID: 15753888.
9. Hutyrová B, Bystron J. The effect of omalizum-

- ab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry Postepy //Dermatol Alergol 2018 Jul 19;35(5):510–515.
10. Jian-Xiong Li, Li-Chao Fan, Man-Hui Li, Wei-Jun Cao, Jin-Fu Xu Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature // Respiratory Medicine 2017 Volume. – 122, January, P. 33-42.
 11. Kim S. Treatment of asthma and eosinophilic allergic diseases using biological products. //Journal of the Korean Medical Association 2023.-66:9, 523-531
 12. J. A. Kroes, S. Wilhelm Zielhuis, A.-N. van der Meer, K. de Jong, E. Nico van Roon, A. ten Brinke. Optimizing omalizumab dosing in severe asthma – the exploration of therapeutic drug monitoring // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2021 Vol. 9, Issue 3, P. 1408-1410.e1
 13. Lee JH, Lee HY, Jung CG, Ban GY, Shin YS, Ye YM, Nahm DH, Park HS. Therapeutic Effect of Omalizumab in Severe Asthma: A Real-World Study in Korea. //Allergy Asthma Immunol Res. 2018 Mar;10(2):121-130. doi: 10.4168/aaair.2018
 14. Melscoet L. Khayath N., Miguères N., Goltzene M.-A., Meyer N., de Blay F. Severe non-atopic asthma: omalizumab can reduce severe asthma exacerbations. //Journal of Asthma 2023 60:5, 881-889
 15. Menzella F., Just J., Schwab Sauerbeck I., Mailaender C., Saccheri F, Thonneller C., Jaumont X., Mala L. Omalizumab for the treatment of patients with severe allergic asthma with immunoglobulin E levels above >1500 IU/mL //World Allergy Organization Journal 2023.-Vol. 16, Issue 6, 100787
 16. Nenasheva N. M., Kurbacheva O. M., Fedenko E. S. The past, present, and future of anti-IgE therapy. // Russian Journal of Allergy 2025 22:2, 226-232.
 17. T. Pitre, T. Jassal, A. Angjeli, V. Jarabana, S. Nannapaneni, A. Umair, M. Hussain, G. Leung, S. Kirsh, J. Su, K. Desai, J. Coyne, S. Mohan, D. Zeraatkar. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma. // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2023. - 130:5, 595-606.
 18. 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/pharmaceutics 15020523
 19. Tugba Onalan, Fatih Colkesen, Fatma Arzu Akkus, Mehmet Emin Gerek, Filiz Sadi Aykan, Sevet Arslan. Biologic treatment discontinuation in severe asthma: A real-life study on factors influencing clinical remission and physician decision-making. // Allergy and Asthma Proceedings. 2025. – 46:4, 287-295.

УДК: 616.24-007

ВЛИЯНИЕ КУМУЛЯТИВНОГО ТАБАЧНОГО СТАЖА НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Хамидуллаева Н.А., Арипова Т.У., Хамидуллаев М.Ш.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Maqsad. Tadqiqot O'SOK bemorlarida kumulyativ tamaki ta'sirining (pachka-yil hisobida) klinik, funksional va yallig'lanish ko'rsatkichlariga ta'sirini baholashga qaratilgan.

Material va usullar. 51ta O'SOK bemor ishtirokida tadqiqot o'tkazildi. Tamaki iste'mol tarixi, spirometriya, yallig'lanish markerlari va klinik simptomlar baholandi.

Natijalar. 40 pachka-yildan ortiq tamaki ta'siri bo'lgan bemorlarda OFV1/ ZhYEL sezilarli pasaygan (-7.7% , $p = 0.031$) va fibrinogen miqdori oshgan (3.23 ± 0.65 g/L va 2.96 ± 0.63 g/L).

Xulosa. 40 pachka-yildan ortiq tamaki ta'siri O'SOK da obstruksiyanı va tizimli yallig'lanishni kuchaytiradi.

Kalit so'zlar: O'SOK, chekish, pachka-yil, spirometriya, yallig'lanish.

SUMMARY

Objective. This study aimed to evaluate the influence of cumulative tobacco exposure (measured in pack-years) on clinical, functional, and inflammatory parameters in patients with COPD.

Materials and methods. A cross-sectional observational study included 51 COPD patients. Data collection comprised smoking history, spirometry, inflammatory markers, and symptom assessment.

Results. Patients with >40 pack-years had significantly lower FEV1/FVC (-7.7% , $p = 0.031$) and elevated fibrinogen levels (3.23 ± 0.65 g/L vs. 2.96 ± 0.63 g/L).

Conclusions: Cumulative tobacco exposure >40 pack-years exacerbates airway obstruction and systemic inflammation in COPD.

Keywords: COPD, smoking, pack-years, spirometry, inflammation.