



А.Г. Чучалин

Новые перспективы в терапии бронхиальной астмы

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

A.G. Chuchalin

Bronchial asthma: novel therapeutic approaches

Key words: bronchial asthma, monoclonal antibodies, immunoglobulin E, interleukins, biomolecules, tumor necrosis factor alpha (TNF- α).

Ключевые слова: бронхиальная астма, моноклональные антитела, интерлейкины, биомолекулы, иммуноглобулин E, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α).

В современной клинической практике достигнуты определенные успехи в лечении пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА). Терапевтическая программа, позволяющая обеспечивать эффективный контроль над течением этого заболевания, включает в себя следующие группы лекарственных средств: коротко- и длительнодействующие β_2 -агонисты, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (ГКС), модификаторы метаболизма лейкотриенов, антихолинергические препараты короткого и длительного действия, кромоны, теофиллин и специфическую иммунотерапию аллергенами. Все перечисленные группы лекарственных средств в чистом виде являются симптоматическими. Накоплены обширные научные данные, которые с позиции доказательной медицины свидетельствуют о высокой эффективности перечисленных препаратов.

Однако, несмотря на достижения в лечении пациентов с БА, острым остается вопрос о тяжелых формах заболевания. За последние 10 лет Российское респираторное общество дважды проводило эпидемиологическое исследование, целью которого являлся анализ эффективности проводимых лечебных программ [1]. Согласно полученным данным, доля больных с тяжелой формой БА превышает 20 %, что означает предельно низкую эффективность обсуждаемых медикаментозных методов лечения. Ее причинами являются поздняя диагностика и базисная терапия, неадекватный выбор лекарственных средств, низкий уровень сотрудничества между врачом и пациентом и др. Аналогичные данные были опубликованы исследователями по Западной Европе и США.

Научные исследования в области создания нового поколения антиастматических лекарственных средств направлены на разработку биологических агентов, которые потенциально могли бы влиять на аллергические воспалительные механизмы и процесс ремоделирования дыхательных путей. Таким направлением в современной медицинской практике стала разработка т. н. "биомолекул", которые, в от-

личие от всех существующих лекарственных групп, по структуре и функциям близки к существующим в организме человека. Они способны селективно взаимодействовать с клетками-"мишенями" или их рецепторами. В группу биомолекул входят: интерферон- α (гепатит С), моноклональные антитела (ритуксан — неходжинская лимфома, авастин — рак легкого и колоректальный рак), колониестимулирующий фактор (нейтропения), антагонисты фактора некроза опухоли- α — TNF- α (ревматоидный артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит). В этой статье приводятся результаты исследований, проведенных в НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва), а также данные литературы по применению моноклональных антител в лечении больных тяжелой БА.

Моноклональные антитела, или иммуноглобулины (Ig), относятся к семейству гликопротеинов, которые синтезируются В-лимфоцитами. Каждая молекула иммуноглобулина состоит из 2 легких и 2 тяжелых цепей. В их структуре выделяют 2 участка: переменный (V — *amino-terminal variable region*) и противоположный ему стабильный (C — *carboxyl-terminal constant*). Основные биологические эффекты иммуноглобулинов осуществляются через участок C [2]. Человеческие иммуноглобулины подразделяются на 5 изоформ: IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. Каждый из них содержит 2 функциональные единицы: фрагмент, распознающий антиген, обозначается как Fab; 2-й фрагмент — как Fc (*crystallizable fragment*). Fab-фрагмент содержит добавочную гипервариабельную зону, которая функционально специализируется на связи со специфическим антигеном. Аббревиатура этого участка фрагмента — Fab-CDRs (*complementarily-determining regions*).

Моноклональные антитела могут быть получены несколькими путями, в основе которых лежит одна технология — рекомбинантной биоинженерии [3]. Человеческий антиген может быть введен в организм животного, и в процессе его иммунизации происходит продукция В-лимфоцитами моноклональных

антител. Функция лимфоцитов стимулируется введенным антигеном. На следующем этапе из иммунологических органов иммунизированного животного выделяют лимфоциты, продуцирующие моноклональные антитела. Эти клетки вносят в клеточную линию несекретирующей миеломы. Так реализуется процесс образования гибридом. Однако предстоит еще осуществить очистку моноклональных антител от примесей, которые могут привести к образованию аутоантител, тем самым способствуя развитию аллергических реакций. С помощью генетической инженерии осуществляется процесс гуманизации моноклональных антител.

Химерические моноклональные антитела (mAb) состоят из фрагмента Fab, полученного от иммунизированного животного, и Fc-фрагмента человеческого Ig. В этой биологической конструкции на долю человеческого Ig приходится $> 2/3$; гуманизированные mAb состоят из CDRs иммуноглобулинов животных и $> 95\%$ — человеческих. Последующие биотехнологические процедуры позволяют поддерживать продукцию mAb, что может быть достигнуто за счет иммунизации трансгенных животных, репертуарного клонирования и другими методами.

Активно изучается использование моноклональных антител как терапевтического средства при различных заболеваниях — раке легкого, колоректальном раке, неходжкинской лимфоме, ревматоидном и псориатическом артрите, болезни Крона и целом ряде других. Эту группу препаратов иногда характеризуют как средства, модифицирующие течение болезни. В данной статье речь идет о применении моноклональных антител в лечении пациентов с тяжелой БА.

Терапевтическими мишенями "биомолекул" при БА являются IgE, IL-5, IL-4, лимфоциты CD4 и TNF- α . Следует подчеркнуть, что одной из наиболее сложных задач в клинических исследованиях является формирование групп сравнения. Тяжелая форма БА представлена гетерогенной группой синдромов, имеющих разные патогенетические механизмы их развития.

История применения моноклональных анти-IgE-антител началась с исследований, которые были проведены в лабораториях кафедры терапии 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова в начале 1980-х гг. Целью этой работы явилось осуществление специфической иммуносорбции против IgE. В комплексной работе приняли участие А.Р.Татарский, Т.Кормаш, К.Раудла, Ю.С.Лебедин [4]. Р.Василов получил гибридому, специализированную на продукции анти-IgE-антител [5]. Панель моноклональных анти-IgE-антител включала в себя 4 класса. В модельных опытах были отобраны 2-й и 4-й классы, т. к. они обладали наиболее выраженной способностью связываться с IgE. На рис. 1 показан этап иммобилизации специфических анти-IgE-антител. Таким образом, был получен специфический анти-IgE-иммуносорбент. Лабораторные исследования показали его высокую эффективность в фиксации на поверхности иммуносорбента циркулирующих молекул IgE. Экс-

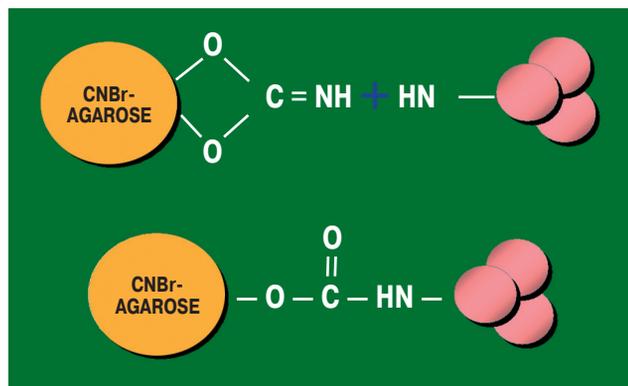


Рис. 1. Схема приготовления специфического иммуносорбента

периментальные исследования подтвердили исходное предположение об устойчивой связи комплекса IgE и моноклональных антител против этого иммуноглобулина. В плазме, которая соприкасалась с поверхностью колонки, содержалась повышенная концентрация IgE, а после фильтрации плазмы через колонку иммуносорбента IgE составлял следовое количество. Необходимо подчеркнуть, что анти-IgE-антитела не определялись, т. е. была получена информация о фиксации комплекса на поверхности сорбента и отсутствовали данные о сходе и поступлении в кровоток комплекса "анти-IgE-антитело и IgE".

На рис. 2 представлена процедура специфической иммуносорбции против IgE: плазма больного человека подвергалась сепарации и затем фильтровалась через колонку сорбента. Концентрация IgE мониторировалась в процессе проведения процедуры, и иммуносорбция заканчивалась в момент выравнивания градиента концентрации IgE на входе колонки и выходе. Предполагалось, что емкость колонки позволит сорбировать данное количество плазмы. Обычно выравнивание градиента концентрации иммуноглобулина происходило при фильтрации ~ 1 л плазмы. Колонка подвергалась регенерации и использовалась повторно у одного и того же больного, т. е. колонка, содержащая иммуносорбент, готовилась индивидуально для каждого пациента.

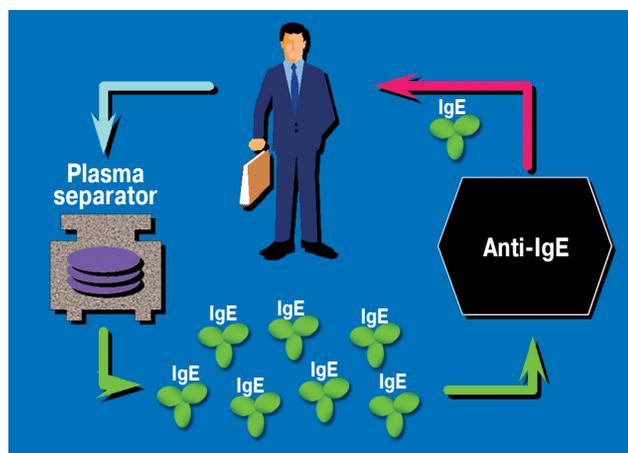


Рис. 2. Схематическое изображение процедуры специфической иммуносорбции против IgE

В клиническом исследовании участвовали > 40 больных с тяжелой стероидозависимой БА. Каждый из них получил 2–3 процедуры иммуносорбции. Клинический эффект был оценен как положительный, о чем свидетельствовали клинические признаки стабильной и длительной ремиссии, снижение поддерживающей терапии системными ГКС и значительное улучшение показателей вентиляционной функции легких. Наблюдение за больными, прошедшими сеансы иммуносорбции, велось на протяжении > 5 лет. У всех пациентов сохранялась устойчивая ремиссия; большинство из них перестали получать поддерживающую терапию стероидными гормонами. Таким образом, клинический опыт позволил судить о высокой эффективности специфической анти-IgE-иммуносорбции.

В 1990-е гг. коммерческое развитие получили моноклональные антитела (омализумаб), разработанные в научно-исследовательских лабораториях компании *Novartis*. Омализумаб зарегистрирован в РФ для лечения тяжелых форм БА как у детей, так и у взрослых. Механизм действия моноклональных анти-IgE-антител в случаях иммуносорбции и системного назначения омализумаба разный. Если при иммуносорбции происходит экстракорпоральная фиксация циркулирующего пула IgE, то при системном способе доставки моноклональных антител (омализумаба) они вступают во взаимодействие как с IgE, так и с его высокоаффинными рецепторами, экспрессированными на биологических мембранах базофилов и тучных клеток. В последние годы достаточно подробно изучались молекулярно-биологические и генетические механизмы участия в аллергических реакциях IgE, а также фармакинетика данного препарата.

Ключевым механизмом действия, обуславливающим эффективность омализумаба, является способность моноклональных анти-IgE-антител связывать молекулы свободного циркулирующего IgE в области домена Cε3, что предотвращает последующее взаимодействие IgE с высокоаффинными рецепторами FcεRI. Они экспрессированы на поверхности базофилов и тучных клеток [6]; комплекс "анти-IgE-антитело и IgE" ингибирует функциональную активность FcεRI, тем самым значительно снижается способность эффекторных клеток к дегрануляции и последующему высвобождению медиаторов аллергического воспаления [7]. Моноклональные анти-IgE-антитела не способны взаимодействовать с IgE, связанным с рецепторами на поверхности клеток, т. к. вследствие конформационных изменений молекулы IgE после связывания ее с FcεRI-рецептором эпитоп становится недоступным для взаимодействия с IgE. Эти биологические механизмы свидетельствуют о неспособности моноклональных анти-IgE-антител вызвать анафилактическую реакцию [8].

Назначение анти-IgE-терапии ведет к снижению свободного циркулирующего IgE с одновременным возрастанием общего сывороточного IgE. Существуют 2 возможные причины повышения уровня общего IgE. Первая заключается в том, что комплексы

"омализумаб-IgE" элиминируются медленнее, чем свободный IgE, из-за способности молекулы IgG, входящего в состав иммунных комплексов, связываться с рецепторами FcRn. Таким образом, они предохраняются от лизосомальной деградации. Другой возможной причиной является высокая молекулярная масса образовавшегося комплекса (340–1 000 kD); они медленнее, по сравнению со свободными IgG и IgE, фильтруются через эндотелий сосудов [9].

В настоящее время накоплен обширный материал по клиническим исследованиям эффективности и безопасности омализумаба. *Lin et al.* продемонстрировали, что у 96 % больных через 72 ч после введения моноклональных анти-IgE-антител снижалась концентрация IgE в сыворотке крови. Эти изменения в концентрации IgE связывают со снижением функциональной активности высокоаффинных рецепторов – FcεRI. При длительном введении омализумаба в организм больного БА этот феномен приобретает устойчивый характер. В одном из первых сообщений, в котором приведены результаты мультицентровых исследований, было продемонстрировано, что омализумаб обладает высокой клинической эффективностью и минимальными нежелательными реакциями на его введение [10]. Согласно данным, опубликованным в научном докладе *Genentech "Omalizumab for subcutaneous use"*, концентрация омализумаба в сыворотке крови достигает своего пика к 7–8-му дню после его подкожного введения; интервал до следующей дозы составляет 19–22 дня [11]. Эффективность препарата достигалась при снижении концентрации свободного сывороточного IgE на ≥ 50 нг / мл. *T.Casale et al.* продемонстрировали, что омализумаб эффективен при молярном соотношении 15 : 1 или 20 : 1 к базальной концентрации IgE [12]. В клинических исследованиях было показано, что при дозе препарата 450 мг, которая вводилась каждые 4 нед., дневные симптомы БА редуцировались в 76 % случаев, ночные симптомы – в 84 %, профилактика обострения заболевания была достигнута у 82 % пациентов.

За последние 10 лет в клинике НИИ пульмонологии (Москва) омализумаб назначался больным с тяжелой формой БА. Отдаленные результаты применения моноклональных антител показали их высокую эффективность. Как уже сообщалось, в клиническое исследование были включены больные с тяжелыми формами заболевания, т. е. инвалиды II группы. В процессе лечения произошли качественные изменения в их состоянии. В течение 6 мес. удалось снизить, а у части больных – и вовсе отменить терапию ГКС. Бронхорасширяющими лекарственными средствами пациенты пользовались очень редко. Большинство из них смогли вернуться к полноценной работе. Однако через 4 года терапия омализумабом была приостановлена по техническим причинам. В группе больных, участвующих в данном исследовании, постепенно стали появляться симптомы БА, и большинство пациентов были вынуждены вернуться к регулярному приему антиастматических лекарственных средств. Когда лечение омализумабом

было возобновлено, вновь удалось добиться хорошего исходного эффекта. Таким образом, клинический опыт позволяет судить о высокой эффективности данного препарата и необходимости его продолжительного применения. В наблюдениях были зарегистрированы побочные реакции: в одном случае — проходящая тромбоцитопения, которая не потребовала отмены лекарственного средства, другом — колоректальный рак. Больной с колоректальным раком было выполнено оперативное вмешательство с положительным исходом, и в последующие годы она успешно продолжила прием омализумаба. Более чем 10-летний клинический опыт был обобщен в кандидатской диссертации Ю.Б. Сучковой [13].

Проблемой использования омализумаба остается прогноз его возможной эффективности. В современных рекомендациях врачей ориентируют на период до 12–16 нед., чтобы решить вопрос о дальнейшем продолжении терапии данным препаратом [14]. Другим важным аспектом является продолжительность лечения омализумабом. Опыт НИИ пульмонологии свидетельствует о том, что большинство больных нуждались в назначении препарата на протяжении всех 10 лет наблюдения. Однако вопрос, должна ли терапия омализумабом быть пожизненной, остается открытым. В литературе обсуждается возможность развития анафилактической реакции у больных, которые получают этот препарат. Вероятность развития анафилактической реакции не превышает 0,2 % [15]. В серии наблюдений, проведенных в НИИ пульмонологии, подобного рода реакции отсутствовали. К возобновлению терапии омализумабом после полторалетнего перерыва приступили со всеми предосторожностями. Учитывая тот факт, что анафилактическая реакция может развиться спустя ≥ 2 ч, т. е. может протекать по типу замедленных реакций, рекомендуется после введения омализумаба продолжить наблюдение за больным как минимум в течение 2 ч. В литературе также имеются сообщения о возможном развитии синдрома Чарджа—Стросса. Следует указать на то, что при тяжелых формах БА, резистентных к терапии ГКС и характеризующихся высокой концентрацией IgE, всегда необходимо исключать легочный васкулит по типу Чарджа—Стросса, прежде чем приступить к лечению омализумабом.

Другой биологической мишенью в лечении БА является интерлейкин-5 (IL-5). Этот цитокин играет важную роль в процессе созревания эозинофилов, их миграции и апоптоза. На протяжении последних 10 лет ведутся научные и клинические исследования, в которых предпринимаются попытки определить эффективность применения моноклональных антител против рецепторов IL-5 в терапии БА. Меполизумаб (в РФ данное лекарственное средство не зарегистрировано) — это моноклональные антитела класса IgG1, которые гуманизированы с помощью современных биотехнологических методов. Меполизумаб блокирует на поверхности эозинофилов рецептор α цепи IL-5. Патогенетическая роль IL-5 достаточно хорошо изучена. L.S. Cox установил вы-

сокую концентрацию IL-5 в бронхоальвеолярном лаваже [16]. J. Singh et al. в экспериментальных исследованиях на животных смогли продемонстрировать значительное снижение числа эозинофилов в слизистой дыхательных путей после введения моноклональных антител против рецептора IL-5 [17]. В своих последующих клинических работах они продемонстрировали эффект редукции числа эозинофилов в крови, мокроте и в лаважной жидкости после введения больным БА меполизумаба. В первых клинических испытаниях данного препарата не были получены данные об его эффективности. Эти исследования были подвергнуты критике, т. к. считалось, что при разработке их дизайна были допущены ошибки [18]. Существуют доказательства того, что конечная точка, по которой оценивалась эффективность меполизумаба, была выбрана некорректно. Данное исследование обсуждалось достаточно широко. Впоследствии были проведены рандомизированные контролируемые исследования, позволившие значительно повысить уровень доказательства. P. Flood-Page et al. провели клиническое испытание меполизумаба, назначив его внутривенно [19]. Курс лечения состоял из 3 введений препарата, терапия длилась 8 нед. Авторы выявили, что эозинофилы были элиминированы из циркулирующей крови, значительно снизилась их концентрация в слизистой дыхательных путей. Однако отсутствовали позитивные изменения в вентиляционной функции дыхания по таким показателям, как объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФV₁), пиковая скорость выдоха (ПСВ) и др. По результатам гистологического исследования биоптатов слизистой дыхательных путей удалось установить снижение депозитов в области базальной мембраны эпителиального покрова. Таким образом, было показано, что терапия меполизумабом приводит к редукции как тканевой, так и сывороточной эозинофилии и оказывает влияние на процесс ремоделирования дыхательных путей. Сходные данные были получены J.C. Kips et al., которые провели исследование с участием больных тяжелой БА [20]. Авторы получили обнадеживающие результаты, которые свидетельствовали о том, что резистентная к терапии ГКС эозинофилия подвергалась значительной редукции как в тканях, так и в сыворотке крови. Однако улучшения показателей функции внешнего дыхания не произошло. На протяжении 1 года наблюдая пациентов с тяжелой БА и повышенным содержанием эозинофилов при терапии меполизумабом, P. Haldar et al. обнаружили, что данный препарат позволил существенно уменьшить число обострений заболевания, хотя функция дыхания не улучшилась [21]. Авторы также отметили значительное улучшение показателей качества жизни больных с тяжелой формой БА.

Накопленный опыт экспериментального и клинического исследования меполизумаба явился стимулом к поиску модифицированных моноклональных антител против IL-5 (MED1-563). В настоящее время проводятся новые клинические испытания. M. Koike et al. апробировали рекомбинантные гума-

низированные моноклональные антитела (IgG1 κ), которые связывают эпитоп с доменом 1 α -цепи IL-5 [22].

W.W.Busse et al. недавно провели мультицентрическое исследование по оценке эффективности MEDI-563 [23]. Моноклональные антитела вводились внутривенно в дозе от 0,0003–3 мг / кг веса тела; время введения составляло ~ 30 мин. Количество эозинофилов уменьшалось, и процент их снижения находился в прямой зависимости от дозы вводимых моноклональных антител. Уровень эозинофилов падал на протяжении 12 нед. В группе 348 больных БА исследователи не зарегистрировали каких-либо заметных нежелательных реакций; была выявлена положительная клиническая динамика. Авторы обратили внимание на повышение концентрации креатин-фосфокиназы и существенное снижение уровня протеина С. Планируется продолжить исследование моноклональных антител, направленных против рецептора IgG1 κ IL-5 (MEDI-563).

Ключевую роль в противовоспалительных реакциях играет TNF- α . Процесс ингибирования биологической активности данного цитокина оказывает активное противовоспалительное действие при целом ряде заболеваний. Наибольший опыт был накоплен в клинических исследованиях при ревматоидном полиартрите и некоторых других ревматических и неревматических заболеваниях. Изучалось использование ингибиторов TNF- α в лечении пациентов с тяжелыми формами БА. *D.Gruenberg, W.W.Busse* продемонстрировали эффективность моноклональных антител, направленных против TNF- α , при нейтрофильном характере воспалительной реакции слизистой дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА [24]. В современной клинической практике применяются несколько ингибиторов TNF- α . Генерические и торговые названия антагонистов TNF- α приведены в таблице.

Наиболее подробно изучено применение инфликсимаба: проводились исследования терапии этим препаратом при саркоидозе и хронической обструктивной болезни легких, а также при тяжелой БА. Инфликсимаб – это препарат химерических моноклональных антител, биологическое действие которых направлено против TNF- α . Он вводится внутривенно каждые 4 нед. *E.M.Erin et al.* провели клинические испытания инфликсимаба в небольшой группе пациентов со стероидозависимой БА [25]. Было показано, что инфликсимаб, который вводился из расчета 5 мг / кг веса тела, оказывал существен-

ное положительное влияние на вентиляционную функцию легких (снижалась вариабельность ПСВ). Кроме того, удалось снизить поддерживающую дозу ГКС и суточную потребность в приеме β_2 -агонистов. При достижении положительного клинического эффекта регистрировалось снижение концентрации TNF- α , что рассматривалось как результат противовоспалительного действия моноклональных антител.

Другим препаратом моноклональных антител, направленных против воспалительной активности TNF- α , является голимумаб, который был исследован в двойном слепом рандомизированном исследовании среди 300 больных БА. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от назначенной дозы – 50, 100 и 250 мг, больные 4-й группы получали плацебо. *S.E.Wenzel et al.* не выявили улучшения у пациентов с БА, не были получены данные по профилактике обострения заболевания [26]. Положительное влияние препарата на функцию внешнего дыхания отсутствовало. У нескольких больных диагностировали жизнеугрожающие инфекционные заболевания. Все выше перечисленное побудило к тому, чтобы прекратить дальнейшее клиническое испытание голимумаба.

Клинические испытания при БА проходил этанерцепт. В прямом смысле этот препарат не относится к моноклональным антителам, но его относят к группе биомолекул. Этанерцепт был получен при соединении рецепторов 2-го типа TNF и участка фрагмента Fc человеческого IgG, что позволяет ему связывать одновременно как TNF- α , так и TNF- β [27]. В первых клинических испытаниях (15 больных БА средней степени тяжести) были получены положительные результаты, что подтвердил тест с метахолином. Так, исходная доза метахолина, при которой ОФВ₁ падал на > 12 %, составила 0,21 мг / мл, в то время как после 12-недельного курса лечения этанерцептом она превысила 1,91 и даже 2,16 мг / мл. Такое влияние на гиперреактивность дыхательных путей может рассматриваться как доказательство активного противовоспалительного действия данного препарата. *P.H.Howarth et al.* провели исследование уровня TNF- α в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [28]. Авторам удалось показать, что экспрессия гена TNF- α значительно выше у больных с тяжелым течением БА. Эти данные сравнивались с показателями контрольной группы добровольцев и группы пациентов с легкой БА. Позднее было проведено двойное слепое рандомизированное исследование, в котором этанерцепт назначали больным БА, рефрактерной к терапии стероидными гормонами. Препарат вводился еженедельно. Его эффективность оценивалась по клиническим параметрам: проводился тест с метахолином до и после курса лечения. Кроме того, выполнялись молекулярно-биологические исследования: определялась концентрация TNF- α и его экспрессия на биологических мембранах эффекторных клеток. В этой тщательно спланированной работе было показано, что при тяжелой форме БА увеличивается экспрессия мембран-связывающего

Таблица
Антагонисты TNF- α

Международное название	Торговое название	Год
Инфликсимаб	<i>Remicade</i>	1998
Этанерцепт	Энбрел	1998
Адалимумаб	Хумира	2002
Цертолизумаб	<i>Cimzia</i>	2008
Голимумаб	<i>Simponi</i>	2008

TNF- α , его рецептора 1-го типа и конвертирующего фермента TNF- α . Этанерцепт не оказывал заметного влияния на молекулярно-биологические механизмы воспалительного процесса. В настоящее время место данного препарата в лечении больных БА окончательно не определено.

Другими моноклональными антителами, обладающими свойствами антагонистов TNF- α , являются: адалимумаб (гуманизированные моноклональные антитела против TNF- α) и цертолизумаб (пегелированные гуманизированные моноклональные антитела против TNF- α Fab-фрагмента). Однако клинические испытания по применению этих препаратов при БА не проводились.

Medi-528 представляют собой моноклональные антитела против IL-9 (anti-IL-9 mAb). Экспериментальные исследования проводились на мышах. В условиях эксперимента воспроизводилась аллергическая реакция, при этом было показано участие IL-9 в регуляции образования слизи в просвете дыхательных путей животных. Возможно, это влияние IL-9 реализуется опосредованно — через IL-13, с которым ассоциируют воспалительную активизацию тучных клеток. Проведена 1-я фаза клинических исследований с участием ограниченной группы больных БА и здоровых добровольцев. Нежелательных побочных реакций не зарегистрировано. В настоящее время идут клинические исследования 2-й и 3-й фазы [29].

Даклизумаб — препарат моноклональных гуманизированных антител, которые связывают α -субъединицу CD25 (IL-2). В процессе связи высокоаффинного рецептора блокируется биологическая активность IL-2. Даклизумаб нашел свое применение при трансплантации почек: его назначают с целью профилактики синдрома отторжения, которое возникает вследствие пролиферации Т-лимфоцитов. *W.W. Busse et al.* высказали предположение о возможном его применении у больных, страдающих БА [30]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании авторы показали положительное влияние: редуцировались дневные симптомы БА, значительно снижалась потребность в использовании ингаляционных β_2 -агонистов. У 3 пациентов возникли побочные реакции: анафилактикоидная реакция (у 1 человека) и менингит, вызванный *Herpes zoster* (у 2 больных). Клинические исследования этого препарата продолжаются.

Пасколизумаб — это моноклональные гуманизированные антитела, биологическая активность которых направлена против IL-4 (anti-IL-4 mAb). Они ингибируют процесс связи IL-4 с его специфическим рецептором [31]. IL-4 играет важную патогенетическую роль на ранней стадии БА. С ним связаны процесс пролиферации Т-лимфоцитов, повышенная продукция IgE и хемотаксис эозинофилов. Процесс биологической ингибиции IL-4 при БА обуславливает аллергический характер воспалительного процесса. Сначала действие anti-IL-4 mAb было изучено на обезьянах, а затем, в 1-й фазе, было проведено клиническое исследование с участием 24 пациентов с БА. Побочных реакций на введение пасколизумаба

не регистрировалось, однако прием препарата не оказывал существенного влияния на улучшение состояния больных. В настоящее время исследование пасколизумаба приостановлено [32].

Люмиликсимаб представляет собой моноклональные гуманизированные антитела, полученные с помощью биотехнологических методов путем соединения антител обезьяны и человека (anti-CD23 Mab). CD23 играют важную роль в регуляции синтеза IgE и воспалительных реакциях, протекающих с участием IgE. Люмиликсимаб был апробирован при однократном введении 24 больным с БА средней тяжести. При наблюдении за пациентами в течение 12 нед. толерантность к препарату была хорошей. У 40 % больных отмечалось снижение сывороточной концентрации IgE; в исследованиях *in vitro* были получены данные о снижении концентрации IL-1 β и TNF- α [33].

Келиксимаб — это препарат химерных моноклональных гуманизированных антител, биологическая активность которых направлена на CD4-лимфоциты. При планировании исследования предполагалось, что с помощью моноклональных антител можно будет добиться снижения количества CD4-клеток, аккумулированных в морфологических структурах дыхательных путей. *O.M. Kon et al.* провели плацебо-контролируемое исследование по применению келиксимаба у 22 больных БА [34]. Улучшились показатели ПСВ, однако другие спирометрические параметры остались без изменения. В настоящее время исследование келиксимаба приостановлено.

Amg-317 — антагонист рецептора IL4R — блокирует биологический эффект как IL-4, так и IL-13. Оба интерлейкина играют важную патогенетическую роль в формировании аллергического воспалительного процесса. Amg-317 относится к группе биомолекул, он представляет собой полностью человеческие антитела. *J. Corren et al.* провели исследование 2-й фазы с различными дозами Amg-317 и установили положительные изменения в клинических проявлениях БА, а также снижение концентрации IgE в сыворотке крови [35].

Заключение

Биологические молекулы — новый класс биологических лекарственных средств, среди которых доминируют моноклональные антитела. Достигнуты положительные клинические результаты в лечении тяжелых форм БА, что связано с внедрением в современные лечебные программы моноклональных anti-IgE-антител. В настоящее время существуют 3 метода, с помощью которых можно влиять на процесс биологической активности IgE. Проект иммуносорбции IgE был впервые реализован в России. С помощью специфических иммуносорбентов удавалось удалять значительную часть циркулирующих в кровяном русле пула IgE. Коммерческое развитие получил омализумаб, с помощью которого возможно создать комплекс "анти-IgE-антитело и циркули-

рующий IgE" и добиться блокирующего эффекта в отношении высокоаффинных рецепторов (FcεRI). Накоплен обширный клинический материал по применению омализумаба, свидетельствующий о его высокой эффективности и относительной безопасности. Ведется апробация человеческих антител, направленных против CD23 (люмиликсимаба), с помощью которых удастся добиться снижения концентрации IgE. Другие моноклональные антитела имеют разные механизмы воздействия на аллергический воспалительный процесс. Необходимо продолжить работу по дифференциации фенотипов БА. В будущем можно будет назначать лекарственные средства этого нового класса, основываясь на выделенных фенотипах заболевания. Возможно, одному и тому же больному БА потребуется терапия, сочетающая моноклональные антитела разных классов.

Литература

1. Архипов В.В., Цой А.Н., Гавришина Е.В. Клинико-экономическая модель базисной терапии бронхиальной астмы. Клиническая медицина 2007; 2: 63–67.
2. Abbas A.K., Lichtman S.P. Cellular and molecular immunology. 6th ed. Amsterdam: Elsevier; 2010.
3. Lee S.J., Chinen J., Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines and immunoglobulins. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125 (Suppl. 2); S314–323.
4. Чучалин А.Г., Раудла Л.А., Татарский А.П., Лебедин Ю.С. Перспективы развития экстракорпоральной специфической иммуносорбции в лечении больных атопической бронхиальной астмой. Сборник: Тезисы докладов на научно-практической конференции врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока "Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания". Барнаул; 1989. 46–47.
5. Василов Р.Г. Основные механизмы регуляции синтеза IgE. Новости прикладной иммунологии и аллергологии 1998; 2: 4–5.
6. Shields R.L. et al. Anti-IgE monoclonal antibodies that inhibit allergen-specific histamine release. Int. Arch. Allergy Immunol. 1995; 107: 412–413.
7. Noga O., Hanf G., Kunkel G., Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. Int. Arch. Immunol. 2008; 146 (1): 66–70.
8. Rudolf M.P., Zuercher A.W., Nechansky A. et al. Molecular basis for nonanaphylactogenicity of a monoclonal anti-IgE antibody. J. Immunol. 2000; 165 (2): 813–819.
9. Hayashi N., Tsucamoto Y., Sallas W., Lowe P. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. Brit. J. Clin. Pharmacol. 2006; 63 (5): 548–561.
10. Holgate S.T., Chuchalin A.G. Efficacy and safety of recombinant anti-immunoglobulin E antibody in severe allergic asthma, 2004.
11. Genentech. Xolair® (omalizumab) for subcutaneous use prescribing information. South San Francisco, CA: Genetic Engineering Technology, Inc.; 2008 Jul.
12. Casale T.B., Bernstein I.L., Busse W.W. et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 100: 110–121.
13. Сучкова Ю.Б. Отдаленные результаты применения моноклональных анти-IgE-антител в комплексной терапии тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
14. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbation and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005; 60: 303–308.
15. Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E., Chowdhury B.A. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 1378–1381.
16. Cox L.S. How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis? Allergy, asthma, clin. Immunol. 2009; 5 (1): 4.
17. Singh J., Kraft M. Anti-IgE and other antibody targets in asthma. Handb. Exp. Pharmacol. 2008; 181: 257–288.
18. Leckie M.J., Brinke A., Diamant Z. et al. Effects of interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness and the late asthmatic response. Lancet 2000; 356: 2144–2148.
19. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I. et al. A study of evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2007; 176: 1062–1071.
20. Kips J.C., O'Conner B.J., Langley S.J. et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 1655–1659.
21. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 973–984.
22. Koike M., Nakamura K., Furuya A. et al. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. Hum. Antibodies 2009; 18: 17–27.
23. Busse W.W., Katial R., Gossage D. et al. Safety profile, pharmacokinetics and biological activity MEDI-563, anti-IL-5 receptor alpha antibody, in phase 1 study of subjects with mild asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125: 1237–1244.
24. Gruenberg D., Busse W.W. Biological therapies for asthma. Curr. Opin. Pulm. Med. 2010; 16: 19–24.
25. Erin E.M., Leaker B.R., Nicholson G.C. et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 753–762.
26. Wenzel S.E., Barnes P.J., Bleeker E.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blocked in severe persistent asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 179: 549–558.
27. Lee S.J., Chinen J., Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines and immunoglobulins. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125 (Suppl. 2): S314–323.
28. Howarth P.H., Babu K.S., Arshad H.S. et al. Tumor necrosis factor (TNF-alpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. Thorax 2005; 60: 1012–1018.
29. Doherty T., Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. Curr. Opin. Immunol. 2007; 19: 676–680.
30. Busse W.W., Israel E., Nelson H.S. et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized controlled trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 178: 1002–1008.

31. Hart T.K., Blackburn M.N., Brigham-Burke M. et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab: a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. Clin. Exp. Immunol. 2002; 130: 93–100.
32. Long A.A. Monoclonal antibodies and other biological agents in treatment of asthma. MAbs 2009; 1: 237–246.
33. Poole J.A., Meng J., Reff M. et al. Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 116: 780–788.
34. Kon O.M., Sihra B.S., Compton C.H. et al. Randomized dose-ranging placebo-controlled study of chemeric antibody to CD4 (keliximab) in chronic severe asthma. Lancet 1998; 352: 1109–1113.
35. Corren J., Busse W., Meltzer E.O. et al. A randomized controlled phase 11 study of AMG317, an IL-4R-alpha antagonist in patients with asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 181: 788–796.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 07.09.11

© Чучалин А.Г., 2011

УДК 616.248-08