

Эффективность таргетной терапии различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении бронхиальной астмы

М.С. Шогенова^{✉1,2}, С.Х. Хутуева¹, Л.С. Шогенова³

¹ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведен опыт успешного переключения терапии с препарата омализумаб 150 мг на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл у пациента с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Проведена оценка эффективности биологической терапии при переключении с препарата омализумаб 150 мг подкожно в дозе введения 600 мг на протяжении 36 нед терапии на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл подкожно первые 3 инъекции ежемесячно, остальные – через месяц на протяжении 52 нед при бронхиальной астме (БА) тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП у пациента Ч. 2004 г. рождения. Переключение терапии с препарата омализумаб 150 мг на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл позволило достичь полного контроля симптомов астмы (Asthma Control test – 23 балла), добиться отсутствия обострений астмы в течение 52 нед, восстановить функцию дыхания до нормальных значений, а также повысить качество жизни. Проведенное исследование отражает хорошую переносимость, высокую эффективность и безопасность биологической терапии при переключении с генно-инженерного биологического препарата омализумаб 150 мг на бенрализумаб 30 мг/1 мл при БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП. Терапия бенрализумабом 30 мг/1 мл при тяжелом течении БА продемонстрировала более эффективное клинически значимое улучшение течения болезни, контроль симптомов заболевания. Достигнуты сокращение обострений, нормализация показателей функции дыхания, полный контроль заболевания. Следовательно, применение разных биологических молекул для терапии БА с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом способствует достижению контроля заболевания, улучшению качества жизни пациента и уменьшению дозы оральных глюкокортикостероидов. Таргетный биологический препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл прицельно воздействует на ключевые звенья патогенеза БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП и снижает бремя тяжелого заболевания.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия, бенрализумаб, омализумаб

Для цитирования: Шогенова М.С., Хутуева С.Х., Шогенова Л.С. Эффективность таргетной терапии различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении бронхиальной астмы. Терапевтический архив. 2023;95(12):1112–1118.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) открыла новую эру и иные возможности в лечении тяжелых пациентов. Сегодня доступно пять биологических препаратов – моноклональных антител для лечения ТБА с учетом фенотипов и эндотипов.

Омализумаб – гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig)E, меполизумаб и реслизумаб – гуманизированные моноклональные антитела против интерлейкина (ИЛ)-5, дупилумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к α-субъединице ИЛ-4-рецептора, способные блокировать активность как ИЛ-4, так и ИЛ-13, бенрализумаб – гуманизированные афукозилированные (лишенные фукозы) моноклональные антитела, направленные против рецептора ИЛ-5Ra. Моноклональные антитела применяются для лечения ТБА с

T2-типом воспаления (аллергическим и неаллергическим) у пациентов, которые находятся на 5-й ступени терапии согласно рекомендациям GINA.

Согласно определению G. Anderson [1] эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип является молекулярной основой фенотипов [2–4].

В ряде исследований, посвященных определению клинических фенотипов ТБА, выявлены следующие фенотипы: аллергическая БА с ранним дебютом; поздняя БА, связанная с ожирением (преимущественно у женщин), и БА с выраженным персистирующим эозинофильным воспалением, характеризующаяся преимущественно поздним дебютом [5–8]. В европейском проекте U-BIOPRED, цель ко-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шогенова Мадина Суфьяновна** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии», проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова», гл. внештатный аллерголог-иммунолог Минздрава КБР. E-mail: shogmad@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8234-6977

Хутуева Светлана Ханафиевна – д-р мед. наук, проф., зав. аллерго-иммунологическим отд-нием ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». ORCID: 0000-0002-4126-1202

Шогенова Лаура Станиславовна – ординатор ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». ORCID: 0000-0001-8048-1278

✉ **Madina S. Shogenova**. E-mail: shogmad@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8234-6977

Svetlana H. Hutueva. ORCID: 0000-0002-4126-1202

Laura S. Shogenova. ORCID: 0000-0001-8048-1278

The effectiveness of targeted therapy of various genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma

Madina S. Shogenova^{✉1,2}, Svetlana H. Hutueva¹, Laura S. Shogenova³

¹Center of Allergology and Immunology, Nalchik, Russia;

²Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;

³State Scientific Center "Institute of Immunology" Moscow, Russia

Abstract

This article presents the experience of successfully switching therapy from omalizumab 150 mg to benralizumab 30 mg/1 ml in a patient with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The effectiveness of biological therapy was evaluated when switching from omalizumab 150 mg subcutaneously at a dose of 600 mg for 36 weeks. Therapy for the drug benralizumab 30 mg/1 ml subcutaneously the first three injections monthly, the rest a month later for 52 weeks with bronchial asthma (BA), a severe uncontrolled course with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a patient Ch., born in 2004. Switching therapy from omalizumab 150 mg to benralizumab 30 mg/1 ml allowed to achieve complete control of asthma symptoms (AST = 23 points), to achieve the absence of asthma exacerbations during 52 weeks, restore respiratory function to normal values, as well as improve the quality of life. The study reflects the good tolerability, high efficacy and safety of biological therapy when switching from one genetically engineered biological drug (GIBP) omalizumab 150 mg to another GIBP benralizumab 30 mg/1 ml in severe uncontrolled asthma with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Therapy with benralizumab 30 mg/1 ml in severe BA has demonstrated a more effective clinically significant improvement in the course of the disease, control of symptoms of the disease. Reduction of exacerbations, normalization of respiratory function indicators, complete control of the disease has been achieved. Consequently, the use of different biological molecules for the therapy of BA with a combined allergic and eosinophilic phenotype contributes to achieving disease control, improving the patient's quality of life and reducing the dose of oral glucocorticosteroids. The targeted biological drug benralizumab 30 mg/1 ml has a targeted effect on the key links in the pathogenesis of severe uncontrolled asthma with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reduces the burden of severe disease.

Keywords: severe bronchial asthma, biological therapy, benralizumab, omalizumab

For citation: Shogenova MS, Hutueva SH, Shogenova LS. The effectiveness of targeted therapy of various genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1112–1118. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491

того – идентифицировать и охарактеризовать фенотипы тяжелой БА у детей и взрослых, отмечено доминирование эозинофильного воспаления у взрослых пациентов с ТБА, как некурящих, так и бывших или активных курильщиков, а у детей – преобладание аллергического воспаления [9, 10].

Большая часть больных ТБА имеют Т2-эндотип БА и эозинофильное воспаление в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Г.Р. Сергеевой и соавт. [11], у 77% больных ТБА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [12]. Секретция цитокинов ИЛ-4, 5, 13 участвует в запуске IgE-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки [9, 13]. Каскад этих воспалительных событий приводит в конечном итоге к ключевым клиническим проявлениям БА: бронхиальной гиперреактивности, обструкции бронхов и гиперсекреции слизи. Пациенты с тяжелой астмой могут являться фенотипически похожими, но иметь разные ответы на таргетные биологические препараты.

В связи с этим актуальным является не только точное прицельное применение определенных биологических препаратов в клинической практике при ТБА, но и возможность переключения и замены одного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) другим либо сочетания лекарственных средств у одного пациента с аллергическим заболеванием при наличии нескольких фенотипов воспаления.

Цель исследования – оценить эффективность биологической терапии при переключении с препарата омализумаб 150 мг подкожно в дозе введения 600 мг на протяжении 36 нед терапии на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл под-

кожно первые 3 инъекции ежемесячно, остальные – через месяц на протяжении 52 нед при БА тяжелой неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) у пациента Ч. 2004 г. рождения.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила история болезни пациента Ч. 2004 г. рождения с диагнозом «БА, аллергическая форма, эозинофильный фенотип, тяжелой степени, неконтролируемая».

Лабораторные и функциональные исследования выполнены в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Кабардино-Балкарской Республике в рамках страхового полиса. Проводилось динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови (абсолютное число эозинофилов = лейкоциты × эозинофилы / 100). Для оценки эффективности терапии БА использованы тест по контролю над астмой (Asthma Control test – АСТ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии до лечения и на протяжении терапии, а также насыщение кислородом крови, измеряемое при помощи пульсоксиметра РМ-60, Mindray. Иммунологическое обследование включало измерение уровня общего IgE при помощи иммуноферментного анализа, аллергологическое – определение специфических IgE-антител к атопическим аэроаллергенам, аллергокомпонентную диагностику методом ImmunoCAP 250. В основе метода ImmunoCAP 250 лежит иммунофлуоресцентный метод детектирования, специально разработанная матрица для взаимодействия Антиген–Антитело, что обеспечивает

обнаружение сверхнизких концентраций IgE-антител в сверхмалом количестве крови пациента.

Лечение пациента проводилось ГИБП омализумаб 150 мг по 600 мг подкожно 36 нед и бенрализумаб 30 мг/1 мл подкожно первые 3 инъекции ежемесячно подкожно, остальные – через месяц на протяжении 52 нед. Препарат закупался за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования Кабардино-Балкарской Республики.

Результаты

Проведен анализ истории болезни пациента Ч. 2004 г. рождения, который проживает в г. Нальчик. С 2009 г. ребенок состоял на учете в поликлиническом отделении ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» с диагнозом: «БА, атопическая форма, тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Аллергический ринит, сезонный. Аллергический конъюнктивит, сезонный. Поллиноз: сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав. Фруктозо-оральный синдром».

Июнь 2021 г.: в стационар поступил пациент 17 лет. Основные жалобы, предъявляемые родителями, – приступы удушья до 4 раз в сутки, свистящее дыхание, одышка экспираторного характера, постоянный малопродуктивный кашель, выраженная заложенность носа; зуд глаз, носа, насморк, аносмия, слезотечение в летнее время.

Анамнез болезни. С раннего детства отмечаются частые острые респираторные заболевания. С 2006 г. (2-летнего возраста) присоединяются тяжелый бронхообструктивный синдром и признаки сезонного ринита и конъюнктивита весь весенний, летний, осенний сезон. С 2009 г. состоит на учете в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» с диагнозом: «БА + поллиноз». Использована базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС)/длительно действующими β_2 -агонистами в средних терапевтических дозах, но, несмотря на проводимые медицинские мероприятия, проявления болезни продолжают беспокоить. В 2012 г. (10 лет) по тяжести течения заболевания направлен в Москву в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» для коррекции терапии, где подтвержден диагноз: «тяжелое течение БА (не достигался контроль БА на высоких дозах ингаляционных ГКС/длительно действующих β_2 -агонистов)». Рекомендовано рассмотреть возможность применения омализумаба 300 мг каждые 4 нед (масса тела – 31 кг, общий IgE – 354,0 Ед/мл). Однако на введение омализумаба родители ребенка не дали согласие. Также рекомендовано направление на медико-социальную экспертизу по месту жительства. С 2012 г. – инвалид детства.

Аллергологический анамнез семейный отягощен: у деда по матери – БА, у двоюродного дяди по матери – БА, у матери – БА и поллиноз. Лекарственные препараты без особенностей. Прививки: вакцинирован по возрасту. Бег, физическая нагрузка, смех и плач приносили дискомфорт и затруднение дыхания. Контакт с кошкой вызывал свистящее дыхание и отек губ. Пищевые продукты: сырое яблоко, сырая морковь, абрикос – зуд слизистых полости рта, ангиоотек губ. Сезонные обострения БА наблюдаются с мая по октябрь, с присоединением тяжелого риноконъюнктивального синдрома.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности. Беременность протекала в I и II триместрах без особенностей, в III триместре имела место хроническая гипоксия плода. Масса тела ребенка при рождении – 3800 г, длина тела – 50 см. Состояние после рождения удовлетворительное. В родильном доме – вскармливание естественное,

Таблица 1. Результаты обследования 09.06.2021

Table 1. Results of the survey on 09.06.2021

Вид исследования	Результат
Спирография	Нарушение ФВД по обструктивному типу 2-й степени
ОФВ ₁ , %	62
Сатурация, %	93
АСТ (тест по контролю астмы), баллы	10

Общий анализ крови 09.06.2021	Гемоглобин – 125 г/л; лейкоциты – $6,54 \times 10^9$; эозинофилы – 523 клетки в 1 мкл
Общий анализ мокроты 09.06.2021	Цвет белый, характер слизистый, консистенция вязкая, лейкоциты 8–10 в п/зр, эозинофилы 5–6 в п/зр, эпителий плоский 1–2 в п/зр. Пневмоцисты не обнаружены.
Кал на яйца гельминтов 09.06.2021	Яйца гельминтов не обнаружены
Иммунологическое обследование	Уровень общего IgE в сыворотке крови – 354,0 Ед/мл (норма – до 90 Ед/мл)

Рис. 1. Результаты обследования (июнь 2021 г.).

Fig. 1. Survey results (June 2021).

прикорм переносил хорошо, проявлений атопического дерматита не отмечалось.

Объективный осмотр. Состояние по заболеванию тяжелое. Носовое дыхание резко затруднено. Аносмия. Частота дыхательных движений 22–24 в минуту. Сатурация – 93%. Грудная клетка обычной формы. Кожные покровы цианотичные. Перкуторно: легочной звук с коробочным оттенком, аускультативно: дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 78 уд/мин. Рост – 168 см, масса тела – 75 кг, индекс массы тела – 26,5. Питание повышенное.

Результаты обследования. При проведении общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови (абсолютное число эозинофилов = лейкоциты \times эозинофилы / 100) установлена эозинофилия крови – 523 кл/мкл, повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови до 354 Ед/мл (рис. 1).

При проведении исследования ФВД установлено нарушение ФВД по обструктивному типу 2-й степени, уровень кислорода крови составил 93%, АСТ-тест – 10 баллов (табл. 1). При проведении прямой риноскопии оториноларингологом диагноз сезонного аллергического ринита подтвержден. На консультации оториноларинголога 09.06.2021 отмечены жалобы на заложенность носа, слизистые выделения из носа. Объективно: слизистая носа отечна, выделения слизистые. Носовое дыхание затруднено. Заключение: «аллергический ринит, сезонный».

По результатам аллергологического обследования (табл. 2) методом ImmunoCAP 250 у пациента Ч. 2004 г.

Таблица 2. Результаты аллергологического обследования
Table 2. The results of the allergological examination

Вид исследования	Показатели	Значение
Аллергологическое обследование методом иммунокап 250	Dermatophagoides farina (d2) (kUA/l)	80,0
	Dermatophagoides pteronyssinus (d1) (kUA/l)	69,3
	Смесь грибковая (m1, m2, m3, m5, m6, m8) (mx2) (kUA/l)	0,28
	Перхоть и эпителий кошки (e1) (kUA/l)	28,6
	Эпителий овцы (e81) (kUA/l)	0,28
	Береза бородавчатая (t3) (kUA/l)	27,9
	Тимофеевка луговая (g6) (kUA/l)	24,8
	Амброзия высокая (w1) (kUA/l)	37,5
	Полынь (w6) (kUA/l)	0,07
	Аллергокомпонентная диагностика	Тропомиозин (rDer p10) (d205) (kUA/l)
rFel d1 (kUA/l)		18,2
rBet v 1 (рекомб.) (kUA/l)		36,1
rBet v 2, rBet v 4 (t221) (kUA/l)		2,49
rPhl p 1, rPhl p 5b (рекомб.) (kUA/l)		38,4
rPhl p 7, rPhl p 12 (рекомб.) (kUA/l)		1,23
nAmb a1 (kUA/l)		74,8
nArtv1 0,01 kUA/l nArtv3 (kUA/l)		0,09

рождения установлена полисенсibilизация к atopическим алергенам пыльцы деревьев, сорняков, злаков, домашним пылевым клещам, эпидермальным алергенам, что подтверждает atopический генез заболевания. При проведении алергокомпонентной диагностики зарегистрирована сенсibilизация к главному алергену пыльцы березы, Bet v 1 (27,9 kUA/l), которая является основной сенсibilизирующей молекулой. Bet v 1 – прототип всех алергенов PR-10 пыльцы букоцветных, сырых фруктов, орехов, овощей, бобовых и отвечает за перекрестные алергические реакции между пыльцой и пищевыми продуктами. Это объясняет синдром фруктозо-оральной алергии у пациента. Белки PR-10 являются термолабильными, что позволяет рекомендовать употребление в пищу термически обработанных пищевых продуктов. Однако установленная сенсibilизация к минорным алергенам rBet v 2, rBet v 4 (t221) 2,49 kUA/l, rPhl p 7, rPhl p 12 (рекомбинантный) 1,23 kUA/l не позволила сделать однозначный выбор терапии в пользу алерген-специфической иммунотерапии.

Таблица 3. Показатели контроля БА
Table 3. Bronchial asthma control indicators

Показатели	Эозино-филы, кл/мкл	Общий IgE, Ед/мл	ОФВ ₁ , %	Сагурация, %	АСТ, балл
09.06.2021 – до лечения	523	364,0	62	93	10
18.06.2021 – 1-я инъекция	389	389,0	78	96	20
19.07.2021 – 2-я инъекция	375	420,0	82	98	22
19.08.2021 – 3-я инъекция	380	458,0	85	99	23
18.09.2021 – 4-я инъекция	364	495,0	89	100	23
18.10.2021 – 5-я инъекция	678	524,0	89	100	23
18.11.2021 – 6-я инъекция	368	532,9	78	95	16
19.12.2021 – 7-я инъекция	349	495,2	75	95	17
19.01.2022 – 8-я инъекция	345	492,8	75	94	17
19.02.2022 – 9-я инъекция	335	488,3	78	96	16

Обсуждение

На протяжении всех лет заболевание носит круглогодичный характер с резким ухудшением с весеннее-летне-осеннее время, с частыми обострениями до 5–6 раз в год и необходимостью стационарного лечения до 2–3 раз в год с приемом системных кортикостероидов короткими курсами (преднизолон 5 мг до 20–25 мг/сут с последующей отменой). Течение болезни тяжелое, имело непрерывно-рецидивирующий характер, физическая активность резко ограничена и сопровождается высокой потребностью в симпатомиметиках.

В июне 2021 г. в период пыления луговых трав у подростка развилось тяжелое обострение БА, из-за чего находился на лечении в стационаре. В связи с тяжестью состояния рекомендована терапия омализумабом 150 мг по 600 мг подкожно каждые 4 нед (масса тела – 72 кг, общий IgE – 389,0 Ед/мл).

С июня 2021 по март 2022 г. выполнено 9 инъекций омализумаба 600 мг подкожно. Анализ проводимой терапии омализумабом 600 мг показал, что через 4 мес после начала терапии препаратом отмечались положительная динамика состояния и контроль заболевания (в период с июня по октябрь). Приступы удушья не беспокоили, риноконъюнктивальный синдром не имел выраженных проявлений. Показатели ФВД и сагурация демонстрировали нормальные значения. Контроль астмы (АСТ-тест) составлял 23 балла (табл. 3.)

С конца октября начинается ухудшение состояния – возникают приступы удушья, в том числе и в ночное время. В связи с этим требовалось применять ингаляционно короткодействующие бронхолитики и суспензии ГКС через небулайзер несколько дней подряд. Имела место персистенция эозинофилов в периферической крови от

Таблица 4. Сравнение показателей ФВД, контроля астмы и уровня эозинофилов до, во время и после лечения омализумабом 150 мг

Table 4. Comparison of indicators of respiratory function, asthma control and eosinophil levels before, during and after treatment with omalizumab 150 mg

Показатели	09.06.2021 – до лечения омализумабом	18.10.2021 – 5-я инъекция омализумаба	Март 2022 – 9 мес терапии омализумабом
Эозинофилы, кл/мкл	523	378	428
Общий IgE, Ед/мл	364,0	524,0	488,0
ОФВ ₁ , %	62	89	61
Сатурация	93	100	93
АСТ, балл	10	23	10

335 до 523 кл/мкл на протяжении терапии омализумабом 600 мг. Зарегистрировано значительное снижение показателей ФВД, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 78%, АСТ 16 баллов, что подтверждало потерянный контроль астмы. Состояние не улучшалось до января 2022 г. (см. табл. 3).

Январь 2022 г. – тяжелое обострение БА. В конце января 2022 г. у подростка развивается гнойная ангина, по поводу гипертермии применялись таблетки нимесулид 100 мг, вводилась «литическая смесь» (метамизол натрия 50% – 2 мл, папаверин 2% – 2 мл, дифенгидрамин 1% – 1 мл). Через 5 мин после инъекции развился тяжелый приступ удушья, пациента доставляют в реанимационное отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». При поступлении: цианоз кожных покровов, в легких обильные сухие свистящие хрипы, тахипноэ – 26 в минуту, сатурация – 90%, артериальное давление – 80/40 мм рт. ст. На фоне проводимой в отделении реанимации терапии (включая преднизолон 5 мг до 25 мг/сут, будесонид через небулайзер 0,5/2 мл 2 раза в сутки) состояние стабилизировалось. Осуществлен пересмотр диагноза. Основной диагноз: «БА, аллергическая форма, эозинофильный фенотип, тяжелой степени, неконтролируемая». Осложнение основного: дыхательная недостаточность 2-й степени. Сопутствующие заболевания: лекарственная гиперчувствительность к НПВП (приступ удушья на введение метамизола натрия 28.01.2022); аллергический ринит, сезонный; аллергический конъюнктивит, сезонный; поллиноз: сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав; фруктозо-оральный синдром; гнойная ангина. Внесены изменения в базисную терапию, назначена тройная комбинация ингаляционных препаратов: флутиказона пропионат/салметерол 50/500 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг/доза 2 ингаляции 1 раз в сутки, омализумаб.

В марте 2022 г. пациент обратился в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» в связи с ухудшением состояния: приступы удушья каждый день, а также по ночам, выраженная заложенность носа, anosmia. Нами проведен анализ показателей ФВД, содержания кислорода крови, контроля астмы, уровня эозинофилов и содержания общего IgE в сыворотке крови (табл. 4).

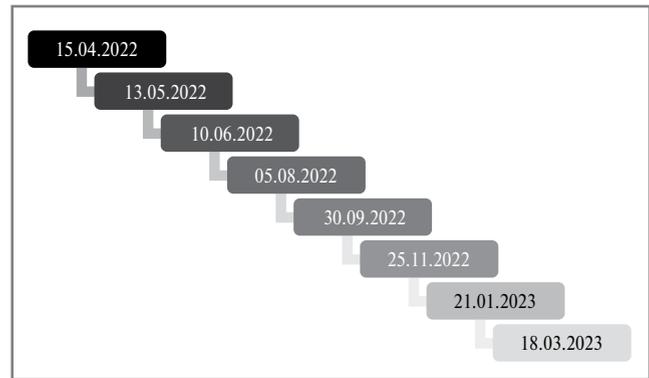


Рис. 2. Схема введения бенрализумаба 30 мг/1 мл пациенту Ч. 2004 г. рождения.

Fig. 2. Scheme of administration of benralizumab 30 mg/1 ml, patient Ch., born in 2004.

Наблюдается значительное снижение уровня ОФВ₁ до 61% от должных значений, снижение уровня сатурации до 93%, отсутствие контроля астмы, АСТ 10 баллов, а также наличие персистирующей эозинофилии, которая зарегистрирована до лечения омализумабом – 523 кл/мкл, во время – 378 кл/мкл и на момент осмотра – 428 кл/мкл. Пороговым значением содержания эозинофилов считают персистирующую эозинофилию крови ≥ 300 кл/мкл, которая является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной тяжелой БА [4].

Омализумаб являлся единственным доступным биологическим препаратом в течение многих лет. По данным зарубежных исследователей, биологическое переключение у пациентов с ТБА с омализумаба на другие биологические препараты бывает нечастым. Эти переключения мотивированы недостаточной эффективностью. Чаще всего происходит переключение между препаратами против ИЛ-5/ИЛ-5Ra (меполизумаб на бенрализумаб). Модели биологического переключения определяются сроками одобрения биологических препаратов и клинической тенденцией переключать пациентов с неконтролируемым заболеванием на новые методы лечения [14].

Учитывая наступление возраста пациента 18 лет, тяжесть течения заболевания, отсутствие контроля заболевания на 5-й ступени терапии БА (по GINA 2021), наличие обострений до 2–3 раз за наблюдаемый период, наличие персистирующей эозинофилии (эозинофилы – 428 кл/мкл), прогрессивное ухудшение обструктивных изменений, развитие признаков дыхательной недостаточности, принято решение о биологическом переключении – отмене омализумаба 600 мг и назначении препарата бенрализумаб 30 мг/мл. Первая инъекция бенрализумаба 30 мг/1 мл введена 15.04.2022. В последующем пациент получал лекарственное средство в соответствии с инструкцией к применению. Первые 3 инъекции – ежемесячно подкожно, остальные – через 8 нед на протяжении 52 нед. Переключен на бенрализумаб 30 мг/1 мл – первая инъекция 15.04.2022 (рис. 2).

Нами проведены динамическое наблюдение и анализ показателей терапии бенрализумабом 30 мг/1 мл на протяжении 52 нед (табл. 5).

Показано снижение уровня эозинофилов с 452 до 0 кл/мкл, что опосредовано механизмом действия препарата бенрализумаб, который связывается и блокирует рецептор к ИЛ-5, усиливает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, приводящую к апоптозу эозинофилов. Редуцированы обострения БА, восстановле-

Таблица 5. Динамическое наблюдение 52 нед терапии бенрализумабом 30 мг/1 мл**Table 5. Dynamic observation 52 weeks benralizumab therapy 30 mg/1 ml**

Дата	ОФВ ₁ , % от должного	АСТ, баллы	Эозинофилы, кл/мкл
15.04.2022 первая инъекция (до лечения)	65	10	542
13.05.2022	92	20	10
10.06.2022	92	23	0
05.08.2022	95	23	5
30.09.2022	98	23	5
25.11.2022	98	23	0
21.01.2023	100	23	0
18.03.2023	100	23	0

ны показатели функции дыхания до нормальных значений, достигнут контроль астмы и улучшилось качество жизни.

Заключение

Проведенное исследование показало хорошую переносимость, высокую эффективность и безопасность биологической терапии при переключении с одного ГИБП (омализумаб 150 мг) на другой ГИБП (бенрализумаб 30 мг/1 мл) при БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП. Применение препарата омализумаб 600 мг позволило усилить контроль сезонного аллергического ринита, сезонного аллергического конъюнктивита и БА в сезон цветения причинных трав, уменьшить тяжесть клинических проявлений. Терапия бенрализумабом 30 мг/1 мл при тяжелом течении БА продемонстрировала более эффективное клинически значимое улучшение течения болезни, контроль симптомов заболевания. Достигнуты сокращение обострений, нормализация показателей функции дыхания, полный контроль заболевания.

Следовательно, применение разных биологических молекул для терапии БА с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом способствует достижению контроля заболеваний и улучшению качества жизни пациента. Терапия бенрализумабом 30 мг/1 мл приводит к клинически значимому улучшению признаков и симптомов заболевания, значимому сокращению обострений БА, восстановлению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных ГКС. Таргетный биологи-

ческий препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл способен прицельно воздействовать на ключевые звенья патогенеза БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП и снижать бремя тяжелого заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. От родителей пациента не получено письменного информированного согласия на публикацию его истории болезни и изображений в медицинском журнале по причине отсутствия связи. Представленные данные обезличены.

Consent for publication. Written informed consent has not been received from the patient's parents to publish his medical history and images in a medical journal due to lack of communication. The submitted data is depersonalized.

Благодарности. Выражаем признательность Территориальному фонду ОМС КБР за возможность лечения пациента таргетными препаратами омализумаб 150 мг и бенрализумаб 30 мг/1 мл, а также сотруднику ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Е.Л. Муждабаевой за помощь в сборе данных и обработке информации.

Gratitude. We express our gratitude to the Territorial Fund of the CBR for the opportunity to treat the patient with targeted drugs omalizumab 150 mg and benralizumab 30 mg/1 ml, as well as to the employee of the Center of Allergy and Immunology E.L. Muzhdabayeva for assistance in data collection and information processing.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ИЛ – интерлейкин
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ТБА – тяжелая бронхиальная астма
 ФВД – функция внешнего дыхания
 АСТ (Asthma Control test) – тест по контролю над астмой
 Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-19. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61452-X
2. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):452-6. DOI:10.1183/09031936.00165106
3. Hancox RJ, Pavord ID, Sears MR. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702536. DOI:10.1183/13993003.02536-2017
4. Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):50-61 [Nenasheva NM. Biological therapy of severe asthma: new targets and new treatment options. *Medical Council*. 2019;(15):50-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-15-50-61
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315-23. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a3625
6. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-24. DOI:10.1164/rccm.200711-1754oc
7. Siroux V, Basagana X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011;38:310-7. DOI:10.1183/09031936.00120810
8. Chung KF, Bel EH, Wenzel SE. Difficult-to-Treat Severe Asthma. *Eur Respir Soc Monograph*. 2011;51:310. DOI:10.1183/1025448x.erm5110
9. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30-8 [Nenasheva NM. Biological therapy of asthma: present and future. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2016.11.30-38
10. Shaw D, Sousa A, Fowler S, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46:1308-21. DOI:10.1183/13993003.congress-2015.oa1461
11. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., и др. Тяжелая астма: характеристики пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26-31 [Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, et al. Severe asthma: description of patients in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):26-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2015871226-31
12. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216-28 [Nenasheva NM. T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2019;29(2):216-28 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
13. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010;140(6):777-83. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.004
14. Moore WC, Panettieri RA, Trevor J, et al. Biologic and maintenance systemic corticosteroid therapy among US subspecialist-treated patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:294e303. DOI:10.1016/j.anai.2020.04.004

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU