

5. Яшина Л. А., Игнатъева В. И. Возможности азеластина в лечении сезонного аллергического ринита в формате нового исследования MP4001. Астма та алергія. 2013, № 1, с. 55-58.
6. Семенова И.В., Выхристенко Л.Р. Качество жизни пациентов с поллинозом при различных методах лечения. Медицинские новости. 2014; № 9, с. 83–86.
7. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 1991, № 21(1):77-83.

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННЫМ ФЕНОТИПОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Скороходкина О.В.

Лунцов А.В., Барейчева О.А., Валеева А.Р., Поздняк В.А.

Государственный Медицинский Университет, Республиканская клиническая больница, Казань

[luntsov@gmail.com](mailto:luntsov@gmail.com)

### SUBSTANTIATION OF THE CHOICE OF BIOLOGICAL THERAPY IN A PATIENT WITH A COMBINED BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPE. O.V. SKOROKHODKINA, A.V. LUNTSOV, O.A. BAREICHEVA, A.R. VALEEVA, V.A. POZDNYAK

Тяжелая бронхиальная астма (БА) – это астма, требующая назначения высоких доз ИГКС/ДДБА (соответствующие 4-5 ступени терапии) в комбинации с АЛТП или теофиллинами (и/или терапия ОКС), которая при этом остается неконтролируемой, несмотря на проводимую указанную выше терапию; или контролируемая астма, течение которой ухудшается при попытке снижения высоких доз ИГКС/СКС, или контроль достигается только на дополнительной терапии биопрепаратами. Важно отметить, что необходимым условием подтверждения диагноза тяжелой БА является исключение неудовлетворительной техники выполнения ингаляций и подтверждение хорошей приверженности к лечению. На любом этапе лечения тяжелой БА может быть необходима верификация диагноза объективными методами обследования, а также выявление коморбидных расстройств, которые повышают степень тяжести респираторной симптоматики [1,2].

Известно, что около 3-5% пациентов от общего числа с установленным диагнозом БА имеют тяжёлое течение. При этом лечение именно этой группы пациентов представляет собой значимую клиническую проблему и подразумевает существенные экономические затраты и более частое использование ресурсов здравоохранения.

Согласно современным представлениям о патогенезе, БА является гетерогенным заболеванием, в основе развития которого лежат различные пути формирования хронического воспаления, определяемые как эндотипы, а сочетание особых клинических характеристик позволяет выделять отдельные фенотипы БА.

Фенотипирование БА на основе известных эндотипов приобретает особую важность при назначении биологической терапии на 5 ступени терапии тяжелой БА, принципом которой является применение моноклональных антител, специфично блокирующих определенные молекулярные факторы формирования воспаления. Так, согласно современному алгоритму, при подтверждении атопического фенотипа методом выбора является анти-IgE терапия омализумабом. При этом при неаллергической форме БА с признаками эозинофильного варианта воспаления предполагается назначение препаратов, блокирующих эффекты интерлейкина-5 (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб). В свою очередь, также при T2-эндотипе БА может быть использована анти ИЛ-4 терапия дупилумабом [3].

В клинической практике выделение клинического фенотипа БА чаще всего возможно. Тем не менее, нередко ситуации, когда в клинической картине заболевания имеются признаки, характерные для разных фенотипов БА. Например, сочетание бронхиальной астмы с поздним дебютом и высокой эозинофилией, но при этом с признаками атопии. Уточнение подходов к определению вариантов биологической терапии в таких случаях представляет особый интерес и нуждается в дальнейших исследованиях. В свою очередь, в нашей работе представлен клинический случай с обсуждением подобной клинической ситуации.

Итак, пациентка Т., 45 лет. В январе 2018г. обратилась с жалобами на ежедневные приступы удушья в дневное время до 7-8 раз, в ночное время до 4-5

эпизодов в неделю. Приступы купировались приемом будесонид 160/формотерол 4,5 ингаляционно. Кроме того, пациентку беспокоила постоянная выраженная заложенность носа. Показатель АСТ составлял 7 баллов. Состояние ухудшалось при контакте с домашней пылью, при физической нагрузке, также в сезон с июня по сентябрь, когда наблюдалось усиление симптомов как астмы, так и ринита. На момент осмотра пациентка получала будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора, монтелукаст 10 мг 1 раз в день внутрь, при этом требовалось также применение преднизолона 15 мг/день внутрь; по поводу симптомов ринита находилась на длительной терапии мометазона фууроатом интраназально и цетиризином. Пациентка страдает атопической БА с 6 лет (в течение 40 лет), наблюдалась у аллерголога-иммунолога с диагнозом: «Атопическая БА, персистирующая, тяжелого течения. Аллергический ринит, персистирующий, средней степени тяжести. Сенсibilизация к группе пыльцевых и бытовых аллергенов», неоднократно получала лечение в условиях пульмонологического отделения в связи с обострениями заболевания (до 3 раз в год). Из анамнеза также известно, что в возрасте 13-14 лет проводились курсы АСИТ пыльцевыми аллергенами с положительным, но временным эффектом. Важно отметить, что особенностью фармакотерапевтического анамнеза пациентки являлось наличие непереносимости НПВП с провокацией ими удушья. При этом из сопутствующих заболеваний при осмотре ЛОР врачом выявлялся полипозный ринусинусит. Кроме того, пациентка наблюдалась у эндокринолога с диагнозом сахарного диабета 2 типа и первичного субкомпенсированного гипотиреоза.

Данные объективного осмотра: ИМТ 31,2 кг/м<sup>2</sup> (ожирение I степени), SaO<sub>2</sub> 97%. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, без высыпаний. Сердечно-сосудистая система: перкуторно границы относительной сердечной тупости не изменены, аускультативно тоны ясные, ритмичные, АД 125/85 мм рт.ст., ЧСС 92 в минуту, PS 92 в минуту. Дыхательная система: перкуторно звук легочный ясный; аускультативно дыхание жесткое, по всем легочным полям выслушиваются множественные сухие хрипы, усиливающиеся на форсированном выдохе, ЧДД 23 в минуту.

Были получены следующие результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. В общем анализе крови: гемоглобин 133 г/л, лейкоциты 10,4 \* 10<sup>9</sup>/л, СОЭ 9 мм/ч, лейкоформула : с66%, э3% (абс. число 312 в мкл), м5%, л24. ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 64-70 в мин., отклонение ЭОС влево. Признаки увеличения левого предсердия. Ro-графия ОГК: без патологии. При исследовании функции внешнего дыхания отмечалось снижение показателей ОФВ1 и ПОС

от должных величин до 44% и 56% соответственно. Тест с β2 адреномиметиком – положительный, прирост ΔОФВ1=16% (320 мл).

Были проведены консультации специалистов. При осмотре ЛОР врачом был верифицирован диагноз полипозного ринусинусита. По заключению эндокринолога у пациентки имелся сахарный диабет 2 типа с целевой уровнем HbA1C менее 7,0 %, ожирение I степени, первичный субкомпенсированный гипотиреоз.

С целью уточнения генеза заболевания, уточнения фенотипа БА, обязательным этапом являлось аллергологическое обследование. При постановке скарификационных кожных проб с неинфекционными аллергенами была выявлена сенсibilизация к группе бытовых аллергенов: домашней пыли, клещу домашней пыли *d.pteronissimus*; группе пыльцевых аллергенов (пыльца луговых и сорных трав). При этом IgE общий составил 100 МЕ/мл. Следует отметить, что при более ранних исследованиях уровень IgE общего достигал 219 МЕ/мл.

Таким образом, на основании жалоб пациентки, данных анамнеза и по результатам обследования выставлен диагноз: бронхиальная астма, смешанного генеза (атопическая, с признаками аспириновой триады, а также астмы, ассоциированной с ожирением), персистирующая, тяжелое течение, неконтролируемая, степень 5, риски обострений, формирования фиксированной бронхиальной обструкции, побочных эффектов фармакотерапии. Аллергический ринит, персистирующий, средней степени тяжести, сенсibilизация к группе бытовых и пыльцевых аллергенов. Полипозный ринусинусит. Непереносимость НПВП. Сахарный диабет 2 типа, ожирение I степени, первичный субкомпенсированный гипотиреоз.

На первом этапе обследования нами также была оценена техника ингаляций, которая признана удовлетворительной, был отмечен хороший уровень приверженности к терапии у пациентки. Из коморбидных расстройств клиническую проблему, влияющую на уровень контроля БА представляло наличие хронического ринусинусита с полипами, а также ожирение. Мы полагаем, что развитие сахарного диабета у пациентки было ассоциировано с необходимостью вынужденного приема системных ГКС, а также с ожирением в спектре проявлений метаболического синдрома.

Итак, как видно из описания клинического случая, у пациентки имелись все характеристики тяжелой, неконтролируемой на 5 степени терапии БА, при этом с учетом отдельных клинических характеристик был определен смешанный генез заболевания с ведущим атопическим фенотипом и позднее присоединившимся вариантом аспириновой триады как классического проявления эозинофильной T2-зависимой БА.

Согласно современному алгоритму [3] при подтверждении атопического статуса препаратом выбора биологической терапии является назначение моноклональных антител в отношении IgE. Таким образом, нами была назначена таргетная биологическая терапия препаратом омализумаб в дозе с расчётом, произведенным исходя из уровня IgE и массы тела – 150 мг подкожно 1 раз в 4 недели.

Дальнейшее наблюдение пациентки на фоне терапии омализумабом показало положительную динамику клинической картины заболевания. Так, если в начале лечения число дневных приступов удушья достигало 7 раз в день, то в последующем результатом 8 месяцев анти-IgE терапии явилось уменьшение дневных приступов до 1 в день. Число ночных приступов на момент старта анти IgE терапии составляло 5 раз в неделю, спустя 4 месяца применения биологической терапии ночные приступы более не беспокоили пациента. Совокупность указанных изменений закономерно привела к снижению кратности приема  $\beta$ 2-адреномиметиков короткого действия, потребность в которых к сентябрю снизилась с 4 до 1 в день.

Положительная динамика клинической картины БА на фоне терапии омализумабом позволила нам пересмотреть объем базисной медикаментозной терапии. Так, к июню (6-й месяц терапии) доза преднизолона была снижена до 12,5 мг в сутки, а к 10-му месяцу стабильное состояние пациентки позволило полностью отказаться от применения системных ГКС и продолжить терапию только будесонид/формотерол 160/4,5 в режиме единого ингалятора.

В тоже время, несмотря на явную положительную динамику клинической картины заболевания, значимых изменений показателей ФВД не отмечалось (уровень ОФВ1 на протяжении наблюдения в течение года не превышал 76% от должных величин), что, возможно, связано с длительностью заболевания и развитием ремоделирования бронхов. При оценке уровня контроля БА по опроснику АСТ на 10-й месяц терапии суммар-

ный балл соответствовал 20 (частично контролируемая астма), а через 14 месяцев АСТ 24 балла. При этом все же отмечалось отсутствие контроля симптомов ринита. На протяжении первого года терапии у пациентки не было обострений БА, которые бы требовали пересмотра терапии, назначения или увеличения дозы системных ГКС. Тем не менее, единственное обострение БА на фоне ОРВИ было зафиксировано на 15 месяце терапии омализумабом, оно потребовало назначения курса системных ГКС амбулаторно на 7 дней, с их полной последующей отменой, при этом АСТ в данный месяц снизился до 14 баллов. В настоящее время биологическая терапия омализумабом продолжается.

**В заключении**, оценивая результаты лечения, следует отметить, что, несмотря на клинически смешанный фенотип БА, с учетом ведущей роли атопии, терапия омализумабом привела к значимому улучшению контроля над заболеванием, снижению частоты обострений и позволила минимизировать базисную терапию, отменить постоянный прием системных ГКС. Однако, мы полагаем, что у обсуждаемой пациентки в перспективе возможно получить дополнительные преимущества лечения при назначении анти ИЛ-5 или анти ИЛ-4 терапии.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019 // <http://www.ginasthma.org>
2. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной // Москва, 2019
3. Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Согласительный доклад объединенной группы экспертов «Тяжелая бронхиальная астма»; 2018 // <https://arsrm.org/images/sogl-doklad.pdf>