



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-15-22

УДК [616.248-06:616.23-002]-085.234

EDN: BCAMYY



А.М. Губарева\*, С.В. Федосенко, Д.А. Винокурова,  
С.В. Нестрович, Е.С. Куликов, Д.В. Полякова, Е.А. Старовойтова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕПОЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ СО СМЕШАННЫМ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ ПАТТЕРНОМ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

A.M. Gubareva\*, S.V. Fedosenko, D.A. Vinokurova,  
S.V. Nesterovich, E.S. Kulikov, D.V. Polyakova, E.A. Starovoitova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

## Efficacy of Mepolizumab in the Treatment of Severe Asthma with a Mixed Granulocytic Pattern of Airway Inflammation (Case Report)

### Резюме

В данной статье представлено описание двух клинических наблюдений применения меполизумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления в бронхах на фоне коморбидной патологии.

Смешанная гранулоцитарная форма тяжелой бронхиальной астмы характеризуется сочетанием в себе признаков как Т2-эндотипа, так и не-Т2-эндотипа. Наиболее часто смешанный гранулоцитарный паттерн тяжелой астмы встречается при коморбидной патологии, в частности, при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких или бронхоэктазами.

В представленных наблюдениях оба пациента отличались наличием стажа курения, поздней манифестацией астмы с развитием центрилобулярной эмфиземы, необратимым снижением отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в рамках формирования хронической обструктивной болезни легких. Особенностью одного из случаев стало наличие у пациента цилиндрических бронхоэктазов обоих легких. Выбор меполизумаба в качестве дополнительного агента поддерживающей терапии на ступени 5 GINA в обоих случаях был обоснован неконтролируемым течением астмы, несмотря на применение высокой дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с другими базисными препаратами и потребность в применении системных глюкокортикостероидов >50 % времени в году, историей повторяющихся обострений в предшествующие 12 месяцев, наличием персистирующей эозинофилии крови (>150 клеток/мкл), а также сочетанием бронхиальной астмы с полипозным риносинуситом у одного из пациентов.

В целом применение меполизумаба в дозе 100 мг каждые четыре недели подкожно в дополнение к регулярной максимальной оптимизированной поддерживающей терапии характеризовалось быстрой, значимой и устойчивой эффективностью, которая выражалась в раннем достижении контроля астмы в течение первых 16 недель от начала терапии.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, меполизумаб, таргетная терапия, ХОБЛ, бронхоэктазы, смешанный гранулоцитарный паттерн воспаления

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

\*Контакты: Анастасия Михайловна Губарева, e-mail: anmigu@mail.ru

\*Contacts: Anastasia M. Gubareva, e-mail: anmigu@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2576-3106>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 21.08.2023 г.

Принята к публикации 25.01.2024 г.

**Для цитирования:** Губарева А.М., Федосенко С.В., Винокурова Д.А. и др. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕПОЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ СО СМЕШАННЫМ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ ПАТТЕРНОМ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ). Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 15-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-15-22. EDN: BCAMYY

## Abstract

This article describes two clinical observations of the use of mepolizumab in patients with severe uncontrolled asthma with a mixed granulocytic pattern of inflammation in the bronchi and comorbid pathology.

The mixed granulocytic form of severe asthma is characterized by a combination of T2 endotype and non-T2 endotype. The most common mixed granulocytic pattern of severe asthma occurs in comorbid pathology, in particular, when it is combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or bronchiectasis.

In the presented observations, both patients had an experience of smoking, a late manifestation of bronchial asthma with the development of centrilobular emphysema and an irreversible decrease in the FEV/FVC ratio as part of the development of COPD. A feature of one of the cases was the presence of cylindrical bronchiectasis in both lungs. The choice of mepolizumab as an additional maintenance agent at GINA stage 5 in both cases was justified by the uncontrolled course of asthma despite the use of a high dose of glucocorticosteroids in combination with other basic drugs and the need for the use of systemic corticosteroids > 50 % of the time per year, a history of recurrent exacerbations in previous 12 months, the presence of persistent blood eosinophilia (>150 cells/ $\mu$ l), as well as a combination of asthma with polypous rhinosinusitis in one of the patients.

Overall, the use of mepolizumab 100 mg subcutaneously every four weeks in addition to regular maximum optimized maintenance therapy was characterized by rapid, significant and sustained efficacy, which was expressed in early achievement of asthma control within the first 16 weeks of therapy.

**Key words:** *severe asthma, mepolizumab, targeted therapy, COPD, bronchiectasis, mixed granulocytic type of inflammation*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.08.2023

Accepted for publication on 25.01.2024

**For citation:** Gubareva A.M., Fedosenko S.V., Vinokurova D.A. et al. Efficacy of Mepolizumab in the Treatment of Severe Asthma with a Mixed Granulocytic Pattern of Airway Inflammation (Case Report). The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 15-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-15-22. EDN: BCAMYY

БА — бронхиальная астма, ГКС — глюкокортикостероиды, ГИБП — генно-инженерная биологическая терапия, ДДБА — длительно действующий бета-2 агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ОФV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, тАСQ-5 — Asthma Control Questionnaire — 5 / вопросник по контролю над астмой, АСТ — Asthma Control Test / тест по контролю над астмой, GINA — Global Initiative for Asthma / Глобальная инициатива по бронхиальной астме, IgE — иммуноглобулин E, mMRC — Modified Medical Research Council / модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета

## Введение

Тяжелая бронхиальная астма со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления характеризуется сочетанием в себе признаков как Т2-, так и не-Т2-эндотипов с одновременным выявлением нейтрофилеза и эозинофилии в образцах индуцированной мокроты или бронхоальвеолярной лаважной жидкости [1]. Распространенность данного варианта воспаления при астме по разным источникам составляет от 3 % (при уровне эозинофилов  $\geq 3$  % и нейтрофилов  $\geq 76$  % в индуцированной мокроте) до 22 % (при уровне эозинофилов  $\geq 2$  % и нейтрофилов  $\geq 50$  % в индуцированной мокроте) [2]. Наиболее часто смешанный гранулоцитарный паттерн воспаления при астме встречается у курящих пациентов, при коморбидной патологии, в частности, при сочетании бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или бронхоэктазами [1].

Бронхиальная астма, ХОБЛ и бронхоэктазы являются распространенными заболеваниями, а их сочетание в значительной степени затрудняет терапию

пациента, значительно повышая риск неконтролируемого течения болезни со сниженным ответом на стандартную поддерживающую терапию, обуславливает необходимость эскалации дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), дополнительного назначения длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих М3-холиноблокаторов и, нередко, назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС), увеличивает вероятность развития инфекционно-зависимых обострений и связанных с ними эпизодов антибиотикотерапии и госпитализаций [3].

В соответствии со ступенчатым подходом в случае тяжелой бронхиальной астмы пациенту может быть рекомендовано применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), одним из которых является меполизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью к интерлейкину 5. При проведении клинических исследований, наличие ХОБЛ или бронхоэктатической болезни часто является критерием исключения, что обуславливает

ограниченное количество данных по эффективности таргетной терапии у пациентов с данной коморбидной патологией.

В 2017 г. опубликованы результаты двух рандомизированных двойных слепых исследований METREX и METREO, в которых сравнивали эффективность препарата меполизумаб с плацебо в течение 52 недель у больных ХОБЛ, перенесших в течение предшествующего года эпизоды среднетяжелых и тяжелых обострений на фоне тройной поддерживающей терапии. В результате применение меполизумаба в дозе 100 мг, назначенного в дополнение к стандартной базисной терапии, было ассоциировано с более низкой частотой обострений в течение года [4].

В 2021 г. Crimi С. и соавт. представили результаты одноцентрового ретроспективного исследования, включившего пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА) и бронхоэктазами. Исследователи сделали вывод о том, что применение меполизумаба в качестве дополнительного компонента поддерживающей терапии привело к улучшению контроля астмы, уменьшению числа обострений в течение года, а также снизило потребность в применении системных глюкокортикостероидов [5].

В данной статье приведены клинические случаи, иллюстрирующие опыт ведения пациентов со смешанным гранулоцитарным воспалением на базе факультетской терапевтической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск) на фоне длительного непрерывного лечения меполизумабом в дозе 100 мг каждые четыре недели.

Оба клинических случая представлены с письменного согласия пациентов, а персональные данные пациентов анонимизированы.

## Клиническое наблюдение № 1

**Тяжелая бронхиальная астма, рецидивирующий полипозный риносинусит и ХОБЛ у пациента со значительным анамнезом курения и смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления дыхательных путей**

Пациент М., 70 лет, в июле 2021 г. обратился по направлению пульмонолога с жалобами на приступообразный кашель с вязкой, трудноотделяемой мокротой бело-желтого цвета; одышку смешанного характера при ходьбе спокойным шагом (шкала одышки mMRC два балла), усиливающуюся при подъеме в гору, по лестнице на 1-2 пролета; приступы экспираторного удушья, возникающие чаще спонтанно в вечернее время дома и ранние предутренние часы, а также на улице на холодном воздухе. Для купирования приступов пациент использовал препараты, содержащие короткодействующие бета-2-агонисты (сальбутамол, фенотерол / ипратропия бромид) до 3-4 доз в дневное и ночное время.

### *Анамнез основного заболевания и проводимая терапия*

Пациент наблюдается у пульмонолога по поводу комбинированного основного заболевания, включающего два конкурирующих состояния.

Так, в 2014 г. впервые установлен диагноз бронхиальная астма, однако характерные респираторные симптомы (эпизоды дыхательного дискомфорта, экспираторной одышки при интенсивных нагрузках) впервые зарегистрированы в 2008 году. На момент диагностики заболевания, возраст пациента составлял 57 лет (астма с поздней манифестацией). Также с 2014 г. в истории болезни пациента фигурирует хроническая обструктивная болезнь легких с преимущественно эмфизематозным фенотипом, диагностированная с учетом длительного анамнеза курения и характерных изменений по данным компьютерной томографии (билатеральная центрилобулярная, преимущественно верхнедолевая эмфизема, феномен «воздушных ловушек» и гиперинфляция) и спирометрии (устойчивый обструктивный паттерн изменений функции внешнего дыхания (ФВД) со стабильным снижением постбронходилатационного отношения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до уровня <0,7 несмотря на проводимую многокомпонентную ингаляционную терапию).

Непосредственно с момента подтверждения диагноза, характер течения БА соответствовал средней степени тяжести в соответствии с актуальными рекомендациями Global Initiative for Asthma/ Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA), вследствие чего с 2014 по 2017 гг. включительно пациент на регулярной основе применял фиксированную комбинацию, содержащую ИГКС в низкой-средней дозе (флутиказона пропионат 500 мкг/сутки) и ДДБА (салметерол 100 мкг/сутки). С 2018 года в связи с утратой контроля астмы доза флутиказона пропионата увеличена до 1000 мкг/сутки, заболевание по-прежнему характеризовалось отсутствием устойчивого контроля со снижением показателей функции внешнего дыхания. В результате с января 2019 г и до момента инициации таргетной терапии, в качестве поддерживающего лечения пациент регулярно использовал фиксированную комбинацию будесонида / формотерола в дозе 640/18 мкг в сутки в форме дозированного порошкового ингалятора, а также ингаляционно 5 мкг тиотропия бромида в системе доставки Респимат и 10 мг монтелукаста per os на ночь. Переход на трехкомпонентную ингаляционную терапию с использованием средних доз ИГКС, ДДБА и пролонгированного антихолинэргического препарата в сочетании с пероральным антагонистом рецепторов лейкотриенов на начальном этапе улучшил клиническое состояние пациента, однако, начиная с сентября 2019 г. пациенту не удавалось добиться устойчивого контроля над заболеванием. На протяжении последних двух лет регистрировались повторяющиеся обострения астмы (до 6-8 эпизодов в год) с потребностью в бронхолитической небулайзерной терапии и эскалации суточной дозы ГКС за счет добавления небулизированной суспензии будесонида и/или добавления короткого (5-7 дней) курса инфузий преднизолона в дозе 90 мг в сутки с раствором эуфиллина 4 раза за 12 месяцев, предшествовавших инициации терапии ГИБП. Последний эпизод курсовой

инфузионной терапии системными ГКС по поводу обострения астмы и ХОБЛ на фоне острой респираторной вирусной инфекции зарегистрирован в мае 2021 г.

### *Характер поражения верхних дыхательных путей*

Пациент страдает рецидивирующим полипозным риносинуситом с 1996 г. Хирургические вмешательства с целью удаления синоназальных полипозных вегетаций в полости носа, а также в придаточных пазухах носа выполнялись в 1996, 1999, 2013, 2017 гг. и в марте 2021 г. На момент госпитализации для инициации терапии ГИБП пациент постоянно получал интраназальный глюкокортикостероид мометазона фуруат в дозе 200 мкг в сутки, однако жаловался на затрудненность носового дыхания и светлое отделяемое из носа в небольшом количестве.

*Аллергологический анамнез* не отягощен — отсутствовали убедительные данные о наличии бронхиальной астмы, аллергических заболеваний у близких родственников. При подробном расспросе, анализе медицинских записей пациента, а также с учетом выполненного методом Immunosar в июне 2021 г. исследования концентраций аллерген-специфических иммуноглобулинов Е (IgE), не выявлены данные, которые могли бы подтвердить аллергосенсибилизацию к основным (бытовым, грибковым, пыльцевым, эпидермальным) классам аэроаллергенов, наличие лекарственной анафилаксии или реакций индивидуальной гиперчувствительности к каким-либо лекарственным средствам, включая нестероидные противовоспалительные препараты.

### *Анамнез курения*

Пациента можно охарактеризовать как бывшего курильщика. Длительность курения составила 45 лет, интенсивность курения — 10-20 сигарет в сутки. Минимальное значение индекса курения составило 22,5 пачка/лет, максимальное — 45 пачка/лет. Пациент полностью прекратил курение в 2014 г.

### *Объективное исследование*

Рост 165 см, вес 60 кг, индекс массы тела 22,33 кг/м<sup>2</sup>, телосложение нормостеническое. Состояние ближе к удовлетворительному.

Грудная клетка обычной конфигурации, при пальпации безболезненная. Перкуторный звук с коробочным оттенком, одинаковый над симметричными участками легких. При аускультации дыхание жесткое, хрипы единичные сухие над средними отделами легких. Частота дыхательных движений 16 в мин. Сатурация кислорода периферической крови 98 %.

Тоны сердца ясные, ритм правильный; присутствует акцент второго тона над аортой. Патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Артериальное давление 124/76 мм рт. ст.

По остальным органам и системам отклонений не выявлено.

### *Данные лабораторных и инструментальных методов исследования, поддерживающие диагноз и выбранную стратегию лечения*

Смешанный характер гранулоцитарного воспаления дыхательных путей у данного пациента подтвержден результатами цитологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости в феврале 2019 г. (эозинофилы 40 % и нейтрофилы 50 % клеточного состава), индуцированной мокроты в июле 2020 г. (эозинофилы 18 % и нейтрофилы 60 % клеточного состава) и в марте 2021 г. (эозинофилы 22 % и нейтрофилы 68 % клеточного состава).

На момент госпитализации в июле 2021 г. в пользу целесообразности назначения анти-T2-цитокиновой терапии также свидетельствовал уровень эозинофилов крови (4,5 % от числа лейкоцитов и 390 клеток/мкл) и суммарный уровень иммуноглобулинов класса Е (177 МЕ/мл).

Важно отметить, что на момент инициации таргетной терапии пациент отличался существенным снижением показателей ФВД. Так, в июле 2021 г. исходное значение ОФВ1 составил 1,51 л (59,5 % от должного показателя) и 1,64 л (64,5 % от должного показателя) до и после пробы с сальбутамолом, соответственно; постбронходилатационные показатели жизненной емкости легких 94 % и ФЖЕЛ 104 % от должных величин, а ОФВ1/ФЖЕЛ 0,52. Зарегистрирован положительный результат теста с β<sub>2</sub>-адреномиметиком — прирост ОФВ1 составил 34 % и 470 мл.

Исследования других систем органов, включая электро- и эхокардиографию, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), а также направленные на исключение системных эозинофилий (например, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом) не выявили наличие значимой дополнительной патологии, способной повлиять на тактику ведения пациента.

Таким образом, на основании жалоб пациента, данных анамнеза и результатов обследования уточнено комбинированное основное заболевание: Бронхиальная астма Т2-эндотипа, неаллергическая, эозинофильный фенотип, тяжелое (ступень 5 по GINA) неконтролируемое течение с высоким риском обострений; Хроническая обструктивная болезнь легких, преимущественно эмфизематозный фенотип, степень обструкции по GOLD 2, с выраженными симптомами (mMRC — 2 балла) и частыми обострениями, группа D (клинические рекомендации Минздрава России, 2021); фоновое заболевание: Рецидивирующий полипозный риносинусит (хирургические вмешательства от 2012, 2013, 2017 и марта 2021).

В связи неэффективностью поликомпонентной максимальной оптимизированной базисной терапии, включающей высокие дозы ИГКС с потребностью в применении частых курсов преднизолона на фоне повторяющихся обострений астмы, принимая во внимание наличие персистирующей эозинофилии крови, дыхательных путей и отсутствие клинически значимой аллергосенсибилизации, с июля 2021 года инициировано проведение регулярной таргетной терапии меполизумабом в дозе 100 мг каждые 4 недели подкожно.



Дальнейшее наблюдение пациента на фоне терапии меполизумабом выявило выраженную положительную динамику. Так, ранняя эффективность таргетной терапии, отмеченная уже через 4 недели от первой инъекции препарата выражалась в отсутствии одышки при умеренной физической нагрузке, отсутствии приступов удушья, потребности в препаратах скорой помощи. У пациента, однако, сохранялся кашель с отделением небольшого количества прозрачной мокроты. К моменту рекомендованной GINA первичной оценки эффективности (16 недель) пациент отмечал улучшение в виде значительного сокращения частоты эпизодов кашля (кашель,

Таблица 1. Контроль астмы, выраженность одышки и ФВД (клиническое наблюдение № 1)

Показатели	Исходно	16 недель терапии меполизумабом	12 месяцев терапии меполизумабом	24 месяца терапии меполизумабом
Пре-ОФВ <sub>1</sub> , л	1,51	1,81	1,92	1,81
Пре-ОФВ <sub>1</sub> % от должного значения	59,5	71	77,7	71,6
Пост-ОФВ <sub>1</sub> , л	1,64	1,82	2,06	1,82
Пост-ОФВ <sub>1</sub> % от должного значения	64,5	71,5	80,8	79,4
Пост-ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,51	0,57	0,56	0,54
mMRC, баллы	3	2	0	0
АСТ, баллы	17	17	23	25
ACQ-5, баллы	1,5	0,8	0,2	0,2
Эозинофилы крови, клетки/мкл	390	50	52	50

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ- форсированная жизненная емкость легких; пре-ОФВ<sub>1</sub>- объем форсированного выдоха за первую секунду предбронходилатационный; пост-ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду постбронходилатационный; АСТ — Asthma Control test / тест по контролю над астмой; ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5 / вопросник по контролю над астмой; mMRC — Modified Medical Research Council / модифицированный вопросника Британского медицинского исследовательского совета

Table 1. Control of asthma, severity of shortness of breath and respiratory function (clinical observation No. 1)

Parameter	Initial results	16 weeks of mepolizumab therapy	12 months mepolizumab therapy	24 months mepolizumab therapy
Pre-FEV1, l	1,51	1,81	1,92	1,81
Pre-FEV1 % predicted value	59,5	71	77,7	71,6
Post-FEV1, l	1,64	1,82	2,06	1,82
Post-FEV1 % predicted value	64,5	71,5	80,8	79,4
Post-FEV1/FVC	0,51	0,57	0,56	0,54
mMRC, points	3	2	0	0
ACT, points	17	17	23	25
ACQ-5, points	1,5	0,8	0,2	0,2
Blood eosinophils, cells/μl	390	50	52	50

Note: FEV1 — forced expiratory volume in the first second; FVC — forced vital capacity; pre-FEV1 — forced expiratory volume in the first second pre-bronchodilator; post-FEV1 — forced expiratory volume in the first second post-bronchodilator; ACT — asthma control test; ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5; mMRC — Modified Medical Research Council

с небольшим количеством белой мокроты, который пациент охарактеризовал как «незначительный» беспокоил редко), уменьшения выраженности одышки — возникла только при умеренной нагрузке (ходьба в обычном темпе) — два балла по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета / Modified Medical Research Council (mMRC). Пациент также отметил отсутствие приступов удушья и потребности в препаратах скорой помощи. Объективно зафиксировано улучшение контроля астмы (уменьшение по вопроснику по контролю над астмой / Asthma Control Questionnaire — 5 (ACQ-5) с 1,5 до 0,8 баллов).

Через год от начала терапии пациент жалоб активно не предъявляет, результат теста по контролю над астмой / Asthma Control Test (ACT) составил 23 балла (хороший контроль), ACQ-5 — 0,2 балла (хороший контроль).

По данным спирометрии на фоне таргетной терапии отмечен прирост показателя пре-ОФВ1 с 1,51 л (59,5 % от должного значения) исходно до 1,92 л (77,7 % от должного значения) через 12 месяцев лечения ГИБП. Абсолютный прирост ОФВ1 составил 300 мл за год лечения, что соответствует критерию выраженного ответа.

В течение двух лет непрерывной терапии меполизумабом обострений астмы и ХОБЛ не зарегистрировано, потребности в назначении системных ГКС не возникало.

Также обращает внимание улучшение течения полипозного риносинусита на фоне терапии ГИБП. Так, пациент отметил нормализацию носового дыхания, полное отсутствие отделяемого из носа на 16 неделе терапии. Обострений риносинусита в течение 24 месяцев терапии не отмечено.

Динамика результатов заполнения вопросников контроля астмы и тяжести одышки, измерения эозинофилов в периферической крови и оценки ФВД представлена в таблице 1.

Клиническое наблюдение № 2

Тяжелая бронхиальная астма на фоне бронхоэктатической болезни у пациента с умеренным анамнезом курения и смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления дыхательных путей

Пациент П., 48 лет, в сентябре 2021 г. обратился по направлению пульмонолога с жалобами на дневные приступы удушья, возникающие спонтанно и при умеренной физической нагрузке (до 4 раз в неделю), и ночные эпизоды удушья до 1-2 раз в неделю; потребность в применении сальбутамола для купирования диспноэ (до 2-4 раз в неделю); одышку экспираторного характера при подъеме в гору и ходьбе по лестнице на 1-2 пролета (mMRC 3 балл); эпизоды дистанционных хрипов; приступообразный кашель с отделением небольшого количества вязкой мокроты желто-зеленого цвета.

Анамнез основного заболевания и проводимая терапия

БА диагностирована в 2001 году (возраст больного составлял 28 лет). С момента установления диагноза инициирована терапия фиксированной комбинацией, содержащей ИГКС в средней дозе (будесонид, 640 мкг

в сутки) и ДДБА (формотерол, 18 мкг в сутки) в форме дозированного порошкового ингалятора. Данную терапию пациент применял с 2001 по 2021 год включительно. Также на нерегулярной основе в течение последних 2 лет пациент использовал короткими (1-2 месяца) курсами тиотропия бромид в системе доставки Респимат в дозе 5 мкг в сутки и монтелукаст 10 мг в сутки.

В период 2020-2021 гг. пациент отмечал стабильное ухудшение течения астмы в виде усиления одышки, увеличения количества эпизодов удушья с потребностью в препаратах скорой помощи до 4-6 раз в сутки, усиления кашля с увеличением объема и вязкости отделяемой мокроты с частыми эпизодами изменения ее цвета до желтовато-зеленоватого. Частота обострений заболевания увеличилась до 6 раз в год с потребностью в назначении системных ГКС.

В июле 2021 пульмонологом выполнена коррекция лечения, рекомендовано ежедневное применение вилантерола / флутиказона фуората в дозе 22/184 мкг вечером и тиотропия бромида в системе доставки Респимат в дозе 5 мкг утром ингаляционно и монтелукаста 10 мг на ночь внутрь. На фоне скорректированного лечения в августе 2021 пациент перенес очередное (третье за 12 месяцев) обострение БА с потребностью в назначении курса небулайзерной терапии (будесонид 2000 мкг/сутки, раствор для ингаляций ипратропия бромида / фенотерола) и преднизолона per os (30 мг в течение 7 дней с последующим снижением дозы до 5 мг и дальнейшим ежедневным приемом системных ГКС в указанной дозе). Также в связи с отделением увеличенного количества зеленой мокроты был добавлен кларитромицин на 7 дней по 1000 мг в сутки.

### Аллергологический анамнез

Со слов пациента в семье БА страдают бабушка, отец. В 2015 году в рамках кожного алерготестирования выявлена сенсibilизация к аллергенам домашней пыли, в связи с чем инициирована алергенспецифическая иммунотерапия, которая была прервана в связи с неконтролируемым течением астмы. С детского возраста пациент страдает круглогодичным алергическим ринитом; помимо домашней пыли также клинически реагирует на кошку, библиотечную пыль (зуд в глазах, слезотечение), отмечает эпизоды удушья на отделочные работы. В анамнезе зарегистрирован кожный зуд на фоне приема бициллина.

### Анамнез курения

Пациент подтвердил эпизодическое курение на протяжении 20 лет, непродолжительными периодами. Примерный расчетный индекс курящего человек не превышает 10 пачка/лет. На момент инициации таргетной терапии пациент не курил.

### Объективное исследование

Рост 182 см, вес 79 кг, индекс массы тела 23,9 кг/м<sup>2</sup>, телосложение нормостеническое. Состояние ближе к удовлетворительному. Грудная клетка обычной конфигурации, при пальпации безболезненная. Перкуторный звук легочный, одинаковый над симметричными участками

ми легких. При аускультации дыхание жесткое, хрипы множественные сухие над средними и нижними отделами легких. Частота дыхательных движений 19 в мин. Сатурация кислорода периферической крови 96%. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту. Артериальное давление 138/88 мм.рт.ст. По остальным органам и системам отклонений не выявлено.

### Ключевые данные лабораторных и инструментальных методов исследования, поддерживающие диагноз и выбранную стратегию лечения

На протяжении длительного периода времени до инициации терапии ГИБП в анализе периферической крови пациента определялась персистирующая эозинофилия  $\geq 150$  клеток/мкл. На момент первичного назначения ГИБП уровень эозинофилов в крови составлял 2,8% и 242 клетки/мкл. Следует отметить, что данный пациент на ежедневной основе применял преднизолон в дозе 5 мг в сутки. Уровень общего IgE на 03.08.2021 составлял 227 МЕ/мл. Однако, исследование алерген-специфических IgE к клинически значимым алергенам (бытовым, грибковым, эпидермальным, пыльцевым), выполненное методом ИФА от 03.08.2021 продемонстрировало отрицательный результат), исключая *Alternaria tenuis*, уровень алерген-специфического IgE к которому также находился в пределах клинически незначимых величин — 0,111 кУ/л.

В 2018 году в период очередного обострения астмы на фоне респираторной инфекции, осложненной длительным кашлем и выделением гнойной мокроты, при проведении КТ ОГК были обнаружены цилиндрические бронхоэктазы отдельных сегментарных и субсегментарных бронхов в обоих легких. Цитологическое исследование свободно отделяемой мокроты выявило наличие сочетанной эозинофилии (8% от клеточного состава) и нейтрофилии (82% клеток). На момент инициации таргетной терапии (август 2021) по данным КТ ОГК стенки бронхов уплотнены, отдельные сегментарные и субсегментарные бронхи цилиндрически расширены (цилиндрические бронхоэктазы), обнаруживаются мелкие тяжи и спайки в субплевральных отделах верхушек легких, небольшие апикальные наложения с обеих сторон.

Помимо очевидных клинических проявлений неконтролируемой астмы с частыми повторяющимися эпизодами обострений, вероятно, ассоциированными с инфекционным драйвером (бактериальная контаминация дыхательных путей), данный пациент характеризовался значимым нарушением ФВД по обструктивному типу. Так, по данным спирографии, выполненной исходно в августе 2021 значение пре-ОФВ<sub>1</sub> составило 67% от должного и 78% от должного до и после приема 400 мкг салбутамола, соответственно (прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 16,35% и 610 мл); показатель пост-ФЖЕЛ достигал 100% от должного значения, а пост-ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ составило 0,63.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза и по результатам обследования выставлен следующий диагноз: Бронхиальная астма смешанного генеза,

эозинофильный фенотип, тяжелое неконтролируемое течение (ступень 5 GINA), с высоким риском инфекционно-зависимых обострений. Фон: Цилиндрические бронхоэктазы отдельных сегментарных и субсегментарных бронхов в обоих легких. Персистирующий аллергический ринит, средней степени тяжести на фоне бытовой, эпидермальной сенсибилизации.

Поскольку, несмотря на проводимую максимальную оптимизированную базисную терапию, включавшую фиксированную комбинацию ИГКС/ДДБА в высоких дозах, М-холиноблокатор длительного действия, антагонист рецепторов лейкотриена и системные ГКС

Таблица 2. Контроль астмы, выраженность одышки и ФВД (клиническое наблюдение № 2)

Показатель	Исходно	16 недель терапии меполизумабом	12 месяцев терапии меполизумабом	24 месяца терапии меполизумабом
Пре-ОФВ <sub>1</sub> , л	2,57	3,27	3,11	3,17
Пре-ОФВ <sub>1</sub> % от должного значения	67	83,5	79	81,7
Пост-ОФВ <sub>1</sub> , л	2,73	3,3	3,04	3,2
Пост-ОФВ <sub>1</sub> % от должного значения	78	84,4	78	82,3
Пост-ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,63	0,64	0,57	0,6
mMRC, баллы	3	2	0	0
АСТ, баллы	9	25	25	25
АСQ-5, баллы	3,6	0,4	0,4	0,4
Эозинофилы крови, клетки/мкл	241	47	70	32

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ- форсированная жизненная емкость легких; пре-ОФВ<sub>1</sub> - объем форсированного выдоха за первую секунду предбронходилатационный; пост-ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду постбронходилатационный; АСТ — Asthma Control test / тест по контролю над астмой; АСQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5 / вопросник по контролю над астмой; mMRC — Modified Medical Research Council / модифицированный вопросника Британского медицинского исследовательского совета

Table 2. Control of asthma, severity of shortness of breath and respiratory function (clinical observation No. 2)

Parameter	Initial results	16 weeks of mepolizumab therapy	12 months mepolizumab therapy	24 months mepolizumab therapy
Pre-FEV <sub>1</sub> , l	2,57	3,27	3,11	3,17
Pre-FEV <sub>1</sub> % predicted value	67	83,5	79	81,7
Post-FEV <sub>1</sub> , l	2,73	3,3	3,04	3,2
Post-FEV <sub>1</sub> % predicted value	78	84,4	78	82,3
Post-FEV <sub>1</sub> /FVC	0,63	0,64	0,57	0,6
mMRC, points	3	2	0	0
ACT, points	9	25	25	25
ACQ-5, points	3,6	0,4	0,4	0,4
Blood eosinophils, cells/μl	241	47	70	32

Note: FEV1 — forced expiratory volume in the first second; FVC — forced vital capacity; pre-FEV1 — forced expiratory volume in the first second pre-bronchodilator; post-FEV1 — forced expiratory volume in the first second post-bronchodilator; ACT — asthma control test; ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5; mMRC — Modified Medical Research Council

в дозе 5 мг (преднизолон), пациенту не удавалось добиться устойчивого контроля над астмой (АСТ 9 баллов, АСQ-5 3,6 баллов), в рамках врачебной комиссии было принято решение об инициации таргетной терапии анти-интерлейкин-5 ГИБП меполизумабом в дозе 100 мг подкожно каждые 4 недели с сентября 2021 года.

Дальнейшее наблюдение пациента на фоне терапии меполизумабом выявило выраженную положительную динамику. Так, ранняя эффективность таргетной терапии, отмеченная уже через 4 недели от начала лечения, проявилась в отказе от преднизолона, отсутствии ночных эпизодов удушья, уменьшении выраженности одышки, отсутствии дистанционных хрипов, уменьшении объема отделяемой при кашле мокроты.

К моменту рекомендованной GINA первичной оценки эффективности (16 недель) пациент отмечал улучшение в виде отсутствия приступов удушья и потребности в препаратах скорой помощи, значительного сокращения частоты эпизодов кашля (кашель беспокоил редко, мокрота отсутствовала), уменьшения выраженности одышки — возникала только при умеренной нагрузке. Объективно зафиксировано достижение контроля астмы (АСТ = 25 баллов, АСQ-5 = 0,4 балла). В течение года терапии пациент жалоб активно не предъявлял, сохраняя стабильный контроль над заболеванием без истории новых обострений астмы.

По данным спирометрии на фоне таргетной терапии меполизумабом отмечен прирост показателя пре-ОФВ<sub>1</sub> с 67 % от должного значения (исходно на момент инициации терапии) до 81,7 % от должного значения (24 месяца лечения). Абсолютный прирост ОФВ<sub>1</sub> за первые 12 месяцев лечения составил 540 мл и за 24 месяца лечения — 600 мл, что соответствует критерию выраженного ответа. Также обращает на себя внимание нормализация отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ на фоне проводимой терапии меполизумабом (пост-ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ >0,7).

Динамика результатов заполнения вопросников контроля астмы и тяжести одышки, измерения эозинофилов в периферической крови и оценки ФВД представлена в таблице 2.

Обсуждение

Тяжелая бронхиальная астма со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления с наличием курения в анамнезе при коморбидной патологии, такой как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхоэктазы, характеризуется наличием бактериальной контаминации. Это в свою очередь значительно повышает риск неконтролируемого течения болезни со сниженным ответом на стандартную поддерживающую терапию, обуславливает необходимость эскалации дозы ингаляционных ГКС, дополнительного назначения длительно действующих бета-2-агонистов и длительно действующих М3-холиноблокаторов и, нередко, назначения системных ГКС, увеличивает вероятность развития инфекционно-зависимых обострений и связанных с ними эпизодов антибиотикотерапии и госпитализаций [3].

На современном этапе в соответствии со ступенчатым подходом в случае тяжелой бронхиальной астмы



используются ГИБП, в том числе связывающие ключевой драйвер эозинофильного роста интерлейкина 5. Учитывая патогенетическую взаимосвязанность паттернов нейтрофильного и эозинофильного воспаления у данной группы коморбидных пациентов, снижение числа рекрутированных эозинофилов в очаге воспаления может благоприятно влиять на активность взаимосвязанного нейтрофильного воспаления.

Опубликованные на сегодняшний день исследования, касающиеся применения меполизумаба у пациентов со смешанным гранулоцитарным паттерном при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в сочетании с ХОБЛ и бронхоэктазами, показывают высокую эффективность таргетной генно-инженерной терапии, а именно улучшение контроля астмы и качества жизни пациентов, уменьшение числа обострений в течение года, а также снижение потребности в применении системных глюкокортикостероидов [4, 5].

Настоящие клинические случаи демонстрируют эффективность препарата меполизумаб у пациентов со смешанным гранулоцитарным фенотипом ТБА с коморбидной патологией (ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь).

## Заключение

Применение препарата меполизумаб в дозе 100 мг каждые четыре недели подкожно в дополнение к регулярной максимальной оптимизированной поддерживающей терапии (ступени 5 по GINA) продемонстрировало высокую эффективность в лечении тяжелой БА со смешанным гранулоцитарным паттерном бронхиального воспаления у пациентов с анамнезом курения на фоне сочетанной патологии (ХОБЛ, бронхоэктазы). Эффективность терапии выражалась в раннем достижении (в течение 16 недель от начала терапии) и устойчивом поддержании контроля астмы, отсутствии потребности в системных ГКС, отсутствии обострений БА в течение как минимум 24 месяцев наблюдения, а также в выраженном улучшении показателей ФВД.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Губарева А.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2576-3106>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного и её окончательный вариант

**Федосенко С.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

**Винокурова Д.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

**Нестерович С.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): разработка дизайна публикации, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

**Куликов Е.С.** (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>): разработка дизайна публикации, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

**Полякова Д.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5681-2230>): разработка дизайна публикации, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

**Старовойтова Е.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): разработка концепции и дизайна, написание и окончательное утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного интеллектуального содержания

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Gubareva A.M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2576-3106>): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

**Fedosenko S.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

**Vinokurova D.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

**Nesterovich S.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

**Kulikov E.S.** (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

**Polyakova D.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5681-2230>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

**Starovoirova E.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

### Список литературы / References:

- Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory Medicine*. 2014; 108: 1723-1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
- Feng Y, Liu X, Wang Y, et al. Delineating asthma according to inflammation phenotypes with a focus on paucigranulocytic asthma. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Jul 5; 136(13): 1513-1522. doi: 10.1097/CM9.0000000000002456.
- Mao B, Yang JW, Lu HW, et al. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J*. 2016 Jun; 47(6): 1680-6. doi: 10.1183/13993003.01862-2015. Epub 2016 Apr 13.
- Pavord ID, Chaney P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26; 377(17): 1613-1629. doi: 10.1056/NEJMoa1708208. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28893134.
- Crimi C, Campisi R, Nolasco S, et al. Mepolizumab effectiveness in patients with severe eosinophilic asthma and co-presence of bronchiectasis: A real-world retrospective pilot study. *Respir Med*. 2021 Aug-Sep; 185: 106491. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106491.