

Эффективность меполизумаба при длительной терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы (клинические наблюдения)

Б.А. Черняк, И.И. Воржева, А.Ф. Иванов

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

Информация об авторах

Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Воржева Ирина Ивановна – к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Иванов Александр Федорович – к. м. н., ассистент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: afivanov@rambler.ru

Резюме

Представлены 2 собственных клинических наблюдения длительной (38 и 45 мес.) терапии препаратом меполизумаб больных тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой (БА). В представленных наблюдениях проиллюстрирована эффективность меполизумаба при различных фенотипах – аллергическом и неаллергическом (аспириновая БА). При терапии указанным препаратом в обоих случаях в течение ≥ 3 лет отмечен значительный клинический эффект. Важными компонентами успешного лечения в приведенных наблюдениях, помимо уменьшения выраженности симптомов тяжелой БА и снижения частоты ее обострений, явились преодоление зависимости от глюкокортикостероидов, а также высокая степень безопасности препарата.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, меполизумаб.

Для цитирования: Черняк Б.А., Воржева И.И., Иванов А.Ф. Эффективность меполизумаба при длительной терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы (клинические наблюдения). *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 625–631. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-625-631

Efficacy of long-term treatment with mepolizumab in severe eosinophilic asthma (case reports)

Boris A. Chernyak, Irina I. Vorzheva, Aleksandr F. Ivanov

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

Author information

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Irina I. Vorzheva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Aleksandr F. Ivanov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: afivanov@rambler

Abstract

Two clinical cases of severe eosinophilic asthma taking long-term therapy with mepolizumab (38 and 45 months) are described in the article. Both the cases demonstrate the effectiveness of the drug both in allergic and non-allergic (aspirin-induced) asthma. Significant clinical improvement was achieved in both cases under the treatment with mepolizumab during ≥ 3 years. Important results of the treatment were improvement in symptoms of severe asthma, reduction in exacerbation rate, and, additionally, overcoming corticosteroid addiction in patients. The therapy with mepolizumab was highly safe.

Key words: severe eosinophilic asthma, mepolizumab.

For citation: Chernyak B.A., Vorzheva I.I., Ivanov A.F. Efficacy of long-term treatment with mepolizumab in severe eosinophilic asthma (case reports). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 625–631 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-625-631

Тяжелая бронхиальная астма (БА), как и само заболевание в целом, является гетерогенным заболеванием и характеризуется различными фенотипами. По характеру воспаления около 20 лет назад были выделены по меньшей мере 2 фенотипа тяжелой БА — эозинофильный и нейтрофильный [1]. В исследованиях [2–4] подтверждены клинико-функциональные различия субгрупп больных БА в зависимости от уровня эозинофилии крови (ЭК) — по сравнению с «неэозинофильной» группой; при высоких значениях (> 300 клеток / мкл) контроль над БА был хуже, а обострения, в т. ч. тяжелые, отмечались чаще. У пациентов с повышенным уровнем ЭК, несмотря на лечение более высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), более чем в 2 раза чаще требовалась поддерживающая терапия системными ГКС (сГКС). У многих больных отмечаются низкие показатели функции внешнего дыхания, признаки фиксированной бронхиальной обструкции и «воздушных ловушек». Кроме того, у них значительно чаще диагностируется полипозный риносинусит (ПРС).

Характеризуя клинические особенности тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА), следует отметить, что под маской ТЭБА, кроме неаллергической (включая аспириновую БА), может наблюдаться также тяжелая атопическая БА. Это связано с особенностями патофизиологии эндотипа воспаления при ТЭБА (т. н. Т2-тип), в котором активное участие принимают Т-хелперы-2 (Th-2) и / или врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (*innate lymphoid cells type 2* — ИЛС-2), т. е. при Т2-типе воспаления в процесс вовлекаются как адаптивный, так и врожденный иммунитет, промоторами которого являются не только аллергены, но и бактерии, вирусы, ирританты, аэрополлютанты и другие неантигенные субстанции. Для Т2-типа воспаления характерно повышение уровня ряда цитокинов, в т. ч. интерлейкинов (ИЛ)-4, -5, -13, играющих важную роль в патогенезе ЭК при таких заболеваниях, как неаллергическая и атопическая ТЭБА, ПРС, эозинофильный эзофагит, атопический дерматит [5, 6].

Поскольку ИЛ-5, действуя через специфичные рецепторы (ИЛ-5R α), которые экспрессируются на эозинофилах, оказывает важное патогенетическое действие при Т2-типе воспаления (активируются дифференцировка и пролиферация эозинофилов, их миграция в респираторный тракт, увеличивается выживаемость зрелых клеток, стимулируется цитотоксичность), он рассматривается в качестве одной из ключевых мишеней при таргетной терапии ТЭБА [6, 7]. В Российской Федерации к настоящему времени зарегистрированы 3 препарата для таргетной терапии ТЭБА моноклональными антителами, связывающими ИЛ-5, — меполизумаб, реслизумаб или его рецепторы на поверхности эозинофилов — бенрализумаб, таким образом оказывающие влияние на регулирование количества эозинофилов в периферической крови и легочной ткани*.

Меполизумаб — препарат, в состав которого входят гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig) G₁, которые с высокой специфичностью связываются с ИЛ-5, предотвращая его соединение с α -цепью рецептора ИЛ-5R на эозинофилах и снижают их количество как в крови, так и мокроте [7]. По данным проведенных за последнее десятилетие клинических исследований показана высокая эффективность препарата меполизумаб при ТЭБА. В частности, продемонстрировано, что снижение уровня ЭК при терапии анти ИЛ-5 сопровождается уменьшением частоты обострений БА, повышением уровня контроля над ней, улучшением функции легких и качества жизни больных, снижением потребности в сГКС у пациентов с ТЭБА [8–13]. При длительном (\leq 4,5 года) лечении препаратом меполизумаб сохранялись его стабильный эффект и высокий профиль безопасности [14, 15].

Следует отметить, что среди коморбидных с ТЭБА заболеваний важное место занимает ПРС, который оказывает неблагоприятное влияние на течение БА и значительно снижает качество жизни больных. С этих позиций заслуживают внимания имеющиеся данные о клинической эффективности препарата меполизумаб при рецидивирующем ПРС, в т. ч. у больных ТЭБА [16–20].

До настоящего времени опыта длительного применения препарата меполизумаб при биологической терапии ТЭБА в России немного. Приводятся 2 собственных клинических наблюдения терапии препаратом меполизумаб, который больные ТЭБА получали в условиях реальной клинической практики по программе долгосрочного предоставления препарата.

Клиническое наблюдение № 1

Больная Н. 1963 года рождения; возраст на момент начала терапии препаратом меполизумаб — 52 года. Лечение препаратом меполизумаб в дозе 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели проводилось в течение 45 мес. (с апреля по ноябрь 2015 г. — в рамках рандомизированного контролируемого исследования, затем — до декабря 2018 г. терапия продолжена в условиях реальной клинической практики по программе долгосрочного предоставления препарата).

Диагноз. БА, аллергическая форма, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение. Персистирующий аллергический ринит (АР), тяжелое течение. ПРС. Полисенсibilизация к эпидермису кошки, собаки, дерматофагоидным клещам, таракану, пыльце сорных трав.

Жалобы. Больная предъявляла жалобы на приступообразные одышку и кашель, более выраженные в утренние часы, одышку при умеренной физической нагрузке, постоянную заложенность носа и ринорею со слизистым отделяемым, резкое снижение обоняния.

Текущая терапия. Преднизолон 10 мг внутрь; салметерол / флутиказона пропионат (Серетид Мультидиск) 50 / 500 мкг 2 раза в день; мометазона фураат (Назонекс) 200 мкг интраназально; короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) Вентолин по потребности 3–4 раза в неделю.

Анамнез заболевания. Дебют БА — в 2010 г. (в возрасте 47 лет). В течение многих лет до развития БА беспокоили симптомы АР, которые резко усиливались при контакте с домашней пылью, животными, а также в июле-августе. При аллергологическом

* Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> [Дата обращения: 15.09.2019].

обследовании отмечены сенсibilизация к эпидермису кошки, собаки, клещам домашней пыли, таракану, пыльце сорных трав. Тяжелое неконтролируемое течение БА с 2013 г. Несмотря на прием Серетид 50 / 500 мкг 2 раза в день, наблюдались частые (2–3 раза в год) обострения БА, при которых требовались госпитализация и лечение сГКС (преднизолон 30–40 мг). В декабре 2013 г. диагностирован ПРС, начато непрерывное лечение интраназальными ГКС. С июня 2014 г. параллельно с приемом препаратов Серетид и Назонекс проводилась постоянная терапия преднизолоном в дозе 10 мг в день. При добавлении тиотропия бромид и монтелукаста контроль над БА не улучшился, поддерживающая доза сГКС не снизилась, в связи с чем больная отказалась от дальнейшего их использования. На фоне ежедневного приема преднизолона прибавилась масса тела, появилась артериальная гипертензия.

Уровень ЭК вне обострения колебался в диапазоне 6–10 % (430–720 в 1 мкл), при обострении БА – до 20 % (1 400 в 1 мкл), уровень эозинофилов в мокроте – 9–40 %, по данным риноцитологии – до 30 %.

Анамнез жизни. Развитие в детстве – без особенностей. Замужем, есть дети и внуки, у внуки отмечается АР, у родного брата – БА. Образование – среднее специальное. Последние годы работает уборщицей. Дома животных нет, но в квартире дочери, где пациентка часто бывает, живет кошка. Сопутствующие заболевания – АР, ПРС, гипертоническая болезнь (принимает лозартан и индапамид). Никогда не курила. Признаки гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте и нестероидным противовоспалительным препаратам отсутствуют.

Клинический статус и результаты обследования. Апрель 2015 г. – рост – 162 см, масса тела – 81 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,9 кг / м². При форсированном выдохе выслушиваются двусторонние свистящие хрипы. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после приема бронхолитического препарата – 62 %_{дож.}; соотношение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после приема бронхолитического препарата – 0,72; контроль над БА по данным Вопросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – АСQ-5) – 1,4 балла. ЭК – 10 % (720 клеток / мкл); уровень эозинофилов по данным риноцитологии – 12 %.

Общий IgE сыворотки крови – 1 309 МЕ / л; специфические IgE (МЕ / л) – к аллергенам кошки, собаки, таракана, пыльцы сорных трав (5,1; 1,7; 1,7; 0,49 соответственно). Специфические IgE к плесневым грибам (аспергиллы, альтернария) в сыворотке не обнаружены.

По данным рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких – без патологии.

Риноскопия. слизистая оболочка бледная, отделяемого нет, полипы в носовых ходах не определяются (до начала постоянного лечения преднизолоном в 2013 г. в носовых ходах с обеих сторон визуализировались мелкие множественные полипы).

КТ носа и придаточных пазух представлены на рис. 1А. Большинство ячеек решетчатой кости, лобные и обе верхнечелюстные пазухи (правая – субтотально, левая – тотально) заполнены содержимым неоднородной плотности (10,4–34,0 ед.Н). В клиновидной пазухе определяется содержимое слоем 2 мм, плотностью 28 ед.Н. Носовые ходы проходимы, слизистая не утолщена.

Заключение. Пансинусит (двусторонний фронтит, гайморит, этмоидит, сфеноидит).

Резюмируя информацию по исходному статусу больной Н., следует отметить особенности этого случая:

- аллергическая БА с поздним дебютом, ГКС-зависимый вариант;
- неконтролируемое течение заболевания с выраженной необратимой бронхиальной обструкцией, несмотря на высокие дозы иГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), и постоянную терапию сГКС;
- частые обострения БА в анамнезе, при которых требуется увеличение дозы преднизолона до 30–40 мг;
- коморбидный ПРС, недостаточно контролируемый топическими ГКС и сГКС;
- уровень эозинофилов в мокроте и по данным риноцитологии свидетельствует об эозинофильном типе воспаления как нижних, так и верхних дыхательных путей;

Лечение препаратом меполизумаб сопровождалось выраженным клиническим улучшением течения БА (табл. 1). За весь период наблюдения с апреля 2015 г. по декабрь 2018 г. не отмечено ни одного обострения БА, в т. ч. при острой респираторной вирусной инфекции, которые пациентка переносила 1–2 раза в год. Полностью исчезла потребность в КДБА. При оценке уровня контроля над БА (АСQ-5 – 0,2) продемонстрирована минимальная выраженность симптомов, сохранялась только легкая одышка при значительной физической нагрузке. Спонтанные приступы БА исчезли. Уровень ЭК существенно снизился и не повышался на протяжении всего периода наблюдения > 3 % (129 клеток / мкл). Следует подчеркнуть, что столь существенная положительная клиническая динамика наблюдалась на фоне снижения, а затем и полной отмены поддерживающей дозы преднизолона. В то же время показатели спирометрии существенно не изменились, что, по-видимому, связано с выраженным ремоделированием бронхов до начала терапии препаратом меполизумаб.

В процессе длительного лечения препаратом меполизумаб наблюдались также благоприятные изменения в течении АР и хронического риносинусита. Отмечались лишь редкие интермиттирующие симптомы легкой заложенности носа и незначительной ринореи. Постоянных носовых симптомов,



Рис. 1. Компьютерная томография носа и придаточных пазух больной Н.: А – исходные данные (17.03.15), В – на фоне лечения препаратом меполизумаб (21.11.18). Стрелками показаны изменения, отражающие выраженность полипозных вегетаций в верхнечелюстных пазухах в динамике лечения

Figure 1. Computed tomography of nasal sinuses of the patient N.: A, at baseline (17/03/2015); B, under the treatment with mepolizumab (21/11/2018). Arrows show abnormalities related to nasal polyps in the maxillary sinus

Таблица 1
Клинико-функциональные показатели и эозинофилы крови в динамике лечения больной Н. препаратом меполизумаб

Table 1
Clinical and functional parameters and blood eosinophil count of the patient N. under the treatment with mepolizumab

| Показатели | До начала лечения | | На фоне лечения препаратом меполизумаб | | | |
|---|-------------------|-------------|--|------------------|------------------|-----------------|
| | апрель 2015 г. | май 2016 г. | сентябрь 2016 г. | сентябрь 2017 г. | сентябрь 2018 г. | декабрь 2018 г. |
| Уровень контроля над БА (ACQ-5) | 1,4 | 0,4 | 0,4 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Ночные пробуждения | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Симптомы утром при пробуждении | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Ограничение повседневных обязанностей | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Одышка из-за БА | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Хрипы в груди | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Использование КДБА | 3 раза в неделю | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Госпитализации в связи с обострением БА за 1 год | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Базисная терапия БА | Серетид | Серетид | Серетид | Серетид | Серетид | Серетид |
| Преднизолон*, мг в день | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Пре- / постбронхолитические показатели ОФВ ₁ , % _{доп.} | 54 / 64 | 56 / 61 | 59 / 63 | 62 / 63 | 58 / 61 | 61 / 63 |
| Постбронхолитические показатели ОФВ ₁ / ФЖЕЛ | 0,72 | 0,67 | 0,69 | 0,71 | 0,76 | 0,72 |
| ЭК, % | 10 | 3 | 2 | 0,9 | 1 | 1 |
| ЭК, число клеток в 1 мкл | 720 | 129 | 126 | 40 | 54 | 73 |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – Вопросник по контролю над бронхиальной астмой; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЭК – эозинофилы крови; * – преднизолон 10 мг в день до ноября 2015 г. с последующим снижением дозы по ¼ таблетки в месяц до полной отмены в мае 2016 г.

Note. *, treatment with prednisolone 10 mg daily till Nov, 2015, followed by gradual reduction of the dose by ¼ of a tablet every month with complete withdrawal in May, 2016.

включая проблемы с обонянием, нет. До лечения препаратом меполизумаб назальные симптомы нарастали в июле-августе (связь с цветением сорных трав), в последние 3 года сезонные обострения АР, как и БА, отсутствовали. Положительная клиническая динамика со стороны верхних дыхательных путей подтверждается также объективными данными. Несмотря на отмену сГКС, эозинофилы в риноцитогамме отсутствовали, при риноскопии полипы в носовых ходах не выявлены.

По данным КТ носа и придаточных пазух также регистрировалась положительная динамика в сравнении с исходными показателями (см. рис. 1В). Ячейки решетчатой кости выражены обычно, в верхнечелюстных пазухах отмечаются только пристеночные утолщения до 7 мм, дополнительных образований и жидкости не определяется. Носовые ходы проходимы, слизистая не утолщена.

Клиническое наблюдение № 2

Больная Б. 1984 года рождения, возраст на момент начала терапии препаратом меполизумаб – 31 год. Лечение препаратом меполизумаб проводилось в течение 38 мес. в дозе 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели (с ноября 2015 до декабря 2018 г. – в условиях реальной клинической практики по программе долгосрочного предоставления препарата).

Диагноз. Неаллергическая (аспириновая) БА, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение. ПРС. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, нестероидным противовоспалительным препаратам и природным салицилатам.

Жалобы. Приступообразные одышка и кашель ежедневно, ночные симптомы (удушье и кашель) 2–3 раза в неделю, одышка при умеренной физической нагрузке, свистящее дыхание, заложенность носа, ринорея со слизистым отделяемым, резкое снижение обоняния.

Текущая терапия. Салметерол / флутиказона пропионат (Серетид Мультидиск) 50 / 500 мкг 2 раза в день, мометазон (Назонекс) 200 мкг в сутки (интраназально), КДБА по потребности ≥ 4 в сутки. **Анамнез заболевания.** Персистирующая БА с 2-летнего возраста, с 9 лет – тяжелого течения. С раннего детства – ринит, в 14 лет диагностирован ПРС. Результаты многократного аллергологического обследования (специфические IgE и кожные тесты) – отрицательные. В 11 лет – первый эпизод гиперчувствительности к баралгину (ринорея, приступ удушья), в 14 лет – к ацетилсалициловой кислоте (астматический статус, искусственная вентиляция легких); с 12 лет – постоянный прием высоких доз иГКС, с 19 лет (2003) до настоящего времени получает салметерол / флутиказона пропионат 50 / 500 мкг 2 раза в день; с 16 до 30 лет – ежедневный прием сГКС (вариации дозы от 30 до 2,5 мг в сутки); с 14 лет проводится непрерывное лечение интраназальными ГКС.

Ежегодные обострения БА ≥ 2 раз в год, при которых требуется назначение преднизолона (40–60 мг в сутки) с последующим постепенным снижением дозы в течение 2–6 мес. В течение 1 года перед терапией препаратом меполизумаб предпринята попытка отказаться от ежедневного приема сГКС (в качестве спаринговой терапии применялись титропия бромид и монтелукаст), но эти периоды были кратковременными, ≤ 1 мес., с постепенным ухудшением состояния и наступлением очередного обострения БА.

По данным медицинской документации, уровень ЭК составил 6–18 %, мокроты и назального секрета – до 10 %.

Анамнез жизни. Инвалид детства по БА. Во взрослом возрасте инвалидность не подтверждалась. Закончила среднюю школу, получила высшее образование. Проживает в сельской местности с родителями, не работает. Не замужем, детей нет. Сопутствующие заболевания – ПРС. Никогда не курила.

Клинический статус и результаты обследования. Рост – 171 см, масса тела – 76 кг, ИМТ – 26,0.

При форсированном выдохе – двусторонние свистящие хрипы; ОФВ₁ после приема бронхолитического препарата – 67 %_{доп.}; ОФВ₁ / ФЖЕЛ постбронхолитический – 0,66; ACQ-5 – 2,6; эозинофилы периферической крови – 7,9 % (590 клеток / мкл). Эозинофилы риноцитогаммы – 10 %. Общий IgE – 118 МЕ / л, кожные тесты и специфические IgE к клещевым, эпидермальным, грибковым и пыльцевым аллергенам – отрицательные.

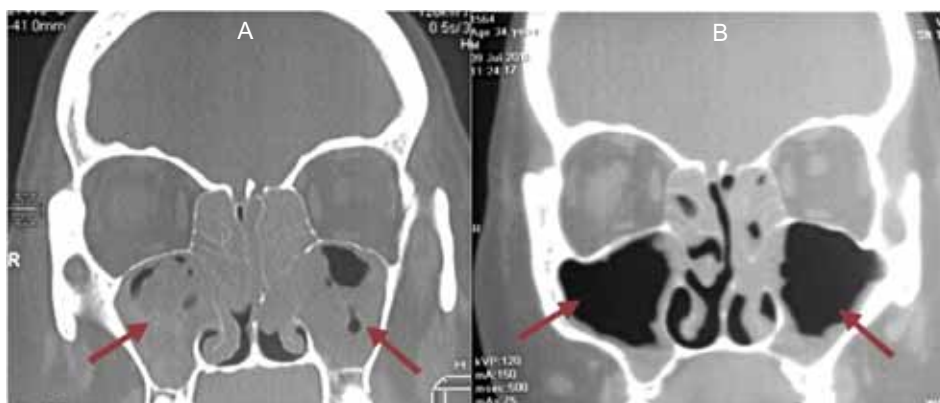


Рис. 2. Компьютерная томография носа и придаточных пазух больной Б.: А – исходные данные (16.09.15), В – на фоне лечения препаратом меполизумаб (09.07.18). Стрелками показаны изменения, отражающие выраженность полипозных вегетаций в верхнечелюстных пазухах в динамике лечения

Figure 2. Computed tomography of nasal sinuses of the patient B.: A, at baseline (16/09/2015); B, under the treatment with mepolizumab (09/07/2018). Arrows show abnormalities related to nasal polyps in the maxillary sinus

Рентгенография и КТ легких – без патологии.

Риноскопия. Слизистая оболочка бледная, отделяемое слизистое, в носовых ходах с обеих сторон определяются полипы с obturацией просвета до 50 %.

По данным КТ носа и придаточных пазух (рис. 2А), в ячейках решетчатой кости, в основной, лобных, верхнечелюстных пазухах субтотально определяется мягкотканное содержимое плотностью до 36 ед.Н, в верхнечелюстных пазухах – умеренное количество жидкостного содержимого плотностью 15 ед.Н. Носовые ходы плохо проходимы, слизистая утолщена. Носовая перегородка искривлена влево.

Заключение. КТ-признаки ПРС. Искривление носовой перегородки.

Обобщая данные по исходному статусу больной Б., следует отметить особенности данного клинического наблюдения:

- тяжелая неаллергическая (аспириновая) БА с дебютом в раннем детском возрасте;
- неконтролируемое течение заболевания, несмотря на высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА;
- частые обострения БА в анамнезе, при которых требуется назначение сГКС и длительное снижение их дозы;
- тяжелый коморбидный ПРС, недостаточно контролируемый топическими ГКС;

- уровень эозинофилов в мокроте и по данным риноцитологии, определяемый на протяжении длительного времени, указывает на эозинофильный фенотип воспаления БА и ПРС;

Во время лечения препаратом меполизумаб больной Б. зарегистрировано значительное уменьшение проявлений БА (табл. 2). Как и в 1-м клиническом наблюдении, уменьшились выраженность и частота симптомов БА, существенно снизился уровень ЭК, за период терапии не возникло ни одного обострения, при котором требовалась госпитализация и, наконец, преодолена зависимость от ГКС – пациентка в течение 3 лет наблюдения не использовала сГКС. В то же время постбронхолитический ОФВ₁ возрос с 67 до 84 %_{доп.} В целом более чем в 2 раза улучшились показатели контроля над БА.

В результате 3-летней терапии препаратом меполизумаб также произошли позитивные изменения в проявлениях ПРС. Пациентка сообщает о редких эпизодах заложенности носа и ринореи с минимальным количеством слизистого отделяемого. Постоянных назальных симптомов нет. Отмечается значительное улучшение обоняния.

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели и эозинофилы крови в динамике лечения больной Б. препаратом меполизумаб

Table 2
Clinical and functional parameters and blood eosinophil count of the patient B. under the treatment with mepolizumab

| Показатели | На фоне лечения препаратом меполизумаб | | | | |
|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | До лечения ноябрь 2015 г. | сентябрь 2016 г. | сентябрь 2017 г. | сентябрь 2018 г. | декабрь 2018 г. |
| Уровень контроля над БА по АСQ-5 | 2,6 | 1,6 | 1,4 | 1,2 | 1,0 |
| Ночные пробуждения | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Симптомы утром при пробуждении | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Ограничение повседневных обязанностей | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Одышка из-за БА | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Хрипы в груди | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Использование КДБА | 4 раза в сутки | 3 раза в неделю | 3 раза в неделю | 2 раза в неделю | 1 |
| Госпитализации в связи с обострением БА за 1 год | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Базисная терапия БА | Серетид | Серетид | Серетид | Серетид | Серетид |
| Пре- / постбронхолитические показатели ОФВ ₁ , % _{доп.} | 63 / 67 | 67 / 76 | 66 / 81 | 76 / 85 | 74 / 83 |
| Постбронхолитические показатели ОФВ ₁ / ФЖЕЛ | 0,66 | 0,65 | 0,68 | 0,78 | 0,76 |
| ЭК, % | 7,9 | 0,9 | 2 | 1,5 | 1,0 |
| ЭК, число клеток в 1 мкл | 590 | 70 | 150 | 100 | 67 |

Примечание: БА – бронхиальная астма; АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – Вопросник по контролю над бронхиальной астмой; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЭК – эозинофилы крови.

По результатам риноскопии слизистая бледная, отделяемое слизистое, носовые ходы проходимы, в средних носовых ходах – единичные мелкие полипы. По данным риноцитологии эозинофилы отсутствуют, единичные нейтрофильные лейкоциты.

Результаты КТ носа и придаточных пазух приведены на рис. 2В. В верхнечелюстных пазухах слизистая утолщена до 4–10 мм, ячейки решетчатой кости выражены обычно, с утолщением слизистой. Лобные и клиновидная пазухи пневматизированы, без содержимого. Носовые ходы проходимы, слизистая незначительно утолщена, носовые раковины симметричные. Носовая перегородка искривлена влево. Косвенные признаки двустороннего верхнечелюстного синусита. Этмоидит. Значительная положительная динамика в сравнении с исходными показателями.

Заключение

Комментируя приведенные наблюдения, следует еще раз отметить гетерогенность ТЭБА. Это касается как клинического фенотипа болезни (аллергическая и неаллергическая БА), так и возраста развития заболевания (ранний или поздний дебют). По данным приведенных клинических наблюдений показано, что далеко не всегда прослеживается взаимосвязь между возрастом начала БА, атопическим статусом и наличием ПРС. Так, в 1-м клиническом наблюдении (больная Н.) представлен случай типичной, поздно возникшей ТЭБА в сочетании с ПРС, тем не менее фенотип БА, как и ринита при этом – отчетливо аллергический (атопический). Во 2-м случае (больная Б.) БА развилась в раннем детском возрасте, однако имеет неаллергический характер и сочетается с ПРС. Однако несмотря на различные фенотипические профили, при терапии препаратом меполизумаб наблюдался значительный клинический эффект у обеих пациенток в течение более чем 3-летней терапии. В приведенных наблюдениях важными компонентами успешного лечения, помимо уменьшения выраженности тяжелых симптомов БА и снижения частоты ее обострений, является преодоление зависимости от ГКС, а также высокая степень безопасности препарата. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата меполизумаб, ни при одной из 86 инъекций препарата не зарегистрированы. Наконец, в качестве еще одного аргумента в пользу лечения ТЭБА препаратом меполизумаб следует отметить его выраженный клинический эффект при коморбидном ПРС, утяжеляющем течение БА и снижающем качество жизни больных.

Конфликт интересов

Авторы статьи получали исследовательский грант в связи с участием в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании по меполизумабу, проводимом фармацевтической компанией ГлаксоСмитКляйн.

Conflict of interest

The authors participated in a multi-center randomized controlled study of mepolizumab supported by GlaxoSmithKline company.

Литература / References

1. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 1001–1008. DOI: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
2. Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D. et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (11): 849–858. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
3. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): pii: 00100-2015.4. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
4. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
5. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
6. Chung K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (1): 4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
7. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 3137–3144. DOI: 10.2147/DDDT.S150656.
8. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
9. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
10. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
11. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
12. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464–1466.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.
13. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эффективность и безопасность меполизумаба при тяжелой эозинофильной астме: обзор литературы. *Фарматека.* 2019; 11: 10–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.10-20. / Chernyak B.A., Vorzheva I.I. [Efficacy and safety of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: a review]. *Farmateka.* 2019; 11: 10–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.10-20 (in Russian).
14. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
15. Khatri S., Moore W., Gibson P.G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma.

- J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (5): 1742–1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033.
16. Gevaert P., van Bruaene N., Cattaert T. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (5): 989–995.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.
17. Bachert C., Sousa A.R., Lund V.J. et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 1024–1031.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.
18. Tuttle K.L., Buchheit K.M., Laidlaw T.M., Cahill K.N. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (3): 1045–1047. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.038.
19. Cavaliere C., Incorvaia C., Frati F. et al. Recovery of smell sense loss by mepolizumab in a patient allergic to *Dermatophagoides* and affected by chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Mol. Allergy.* 2019; 17: 3. DOI: 10.1186/s12948-019-0106-2.
20. Sánchez-Jareño M., Barranco P., Romero D. et al. Severe eosinophilic allergic asthma responsive to mepolizumab after failure of 2 consecutive biologics. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2019; 29 (1): 79–81. DOI: 10.18176/jiaci.0340.

Поступила 01.10.19
Received October 01, 2019