

Тезепелумаб в реальной клинической практике: собственный опыт применения

М.В.Шипунов¹ ✉, Н.П.Добровольская¹, Л.М.Куделя², Т.В.Манжилеева³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 630060, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) — это астма, при которой для достижения контроля требуется терапия, соответствующая V ступени по критериям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA), при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над симптомами БА, или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение. Актуальность поиска новых подходов к терапии ТБА сохраняется в связи с наивысшей частотой случаев отсутствия контроля и развития обострений у пациентов с ТБА. Так, для пациентов с Т2-ТБА (аллергической или поздней эозинофильной) доступна таргетная терапия с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на подавление избыточных иммунных сигнальных путей, связанных с Т2-цитокинами (интерлейкинами (IL)-5, -5R, -4 / IL-13) или иммуноглобулином (Ig) E. При правильном выборе фенотипа пациента и биологического препарата эта терапия оказывается эффективной. Однако при назначении антицитокиновых ГИБП ожидаемый эффект наблюдается не у всех пациентов, что может быть связано с несколькими сигнальными путями, обусловленными разными цитокинами, которые могут быть задействованы в патогенезе ТБА, при этом одного биологического препарата, направленного на конкретный цитокин, недостаточно. Известно также, что фенотипы и эндотипы БА у одного и того же пациента могут меняться с течением времени, что может осложнить определение фенотипа для подбора конкретного ГИБП в рутинной врачебной практике. У ряда пациентов с ТБА могут одновременно присутствовать черты Т2- и не-Т2-воспаления. Таким образом, существует потребность в биологическом препарате, способном контролировать несколько сигнальных цитокиновых путей и независимом или менее зависимом от фенотипов и уровня биомаркеров ТБА. **Целью** работы явилось наблюдение за проявлениями ТБА у пациентов, получающих тезепелумаб, — первый в своем классе биологический препарат, ингибирующий тимический стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP) — один из ключевых аларминов, играющих центральную роль в патогенезе ТБА. **Заключение.** Представлен собственный опыт применения препарата тезепелумаб у взрослых пациентов. Отмечена его эффективность при осуществлении контроля над ТБА различных фенотипов, что может быть связано с подавлением каскада иммунных реакций на ранних этапах воспаления через сигнальные цитокиновые пути.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, тимусный стромальный лимфопоэтин, тезепелумаб, реальная практика.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 64 от 26.08.24). Процедура утверждения протокола проводилась с учетом принципов Хельсинкской декларации. Пациентами подписана форма добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Благодарности. Статья публикуется при поддержке компании «АстраЗенека».

© Шипунов М.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Шипунов М.В., Добровольская Н.П., Куделя Л.М., Манжилеева Т.В. Тезепелумаб в реальной клинической практике: собственный опыт применения. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 746–751. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-746-751

Tezepelumab in real-world clinical practice: our own experience

Maxim V. Shipunov¹ ✉, Natalia P. Dobrovolskaya¹, Lyubov M. Kudelya², Tatyana V. Manzhideeva³

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630060, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: Krasnyy Prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Severe asthma (SA) is asthma that requires stage V therapy according to the Global Initiative for Asthma (GINA) criteria to achieve control. Attempts to reduce the amount of controller therapy invariably lead to loss of control of asthma symptoms, or asthma remains uncontrolled despite this treatment. Patients with SA have the highest rate of loss of control and exacerbations, making the search for new approaches to SA therapy relevant. Targeted therapy with genetically engineered biological products (biologics) is available for patients with T2-SA (allergic or late eosinophilic). This therapy is aimed at suppressing excessive immune signaling pathways associated with T2 cytokines (IL-5 and IL-5R, IL-4/IL-13) or IgE. This therapy is effective with the correct identification of the patient's phenotype and selection of biologic agent. However, anti-cytokine biological agents do not produce the expected effect in all patients, which may be due to multiple signaling pathways mediated by different cytokines that may be involved in the pathogenesis of SA. So, a single biologic agent targeting a specific cytokine is insufficient. The phenotypes and endotypes of asthma are known to change over time in some patients, which can make it difficult to determine the phenotype for selecting a specific biologic agent in routine clinical practice. Some patients with SA may simultaneously exhibit features of T2- and non-T2-type inflammation. Therefore, there is a need for a biologic agent capable of targeting multiple cytokine signaling pathways and independent of, or less dependent on, the phenotypes and SA biomarker levels. **The aim** of this study was to observe the manifestations of severe asthma in patients receiving tezepelumab, a first-in-class biologic agent that inhibits thymic stromal lymphopoietin (TSLP), a key alarmin that plays a central role in the pathogenesis of SA. **Conclusion.** We present our experience with tezepelumab in adult patients. Its effectiveness in controlling various phenotypes of SA is demonstrated, which may be related to the suppression of the immune cascade at the early stages of inflammation via cytokine signaling pathways.

Key words: severe asthma, thymic stromal lymphopoietin, tezepelumab, real-world practice.

Conflict of interest. The authors declare no potential conflicts of interest.

Funding. The authors declare no external funding for the study.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Protocol No.64 dated August 26, 2024). The protocol approval procedure was conducted according to the principles of the Helsinki Convention. Patients signed a voluntary informed consent form for the publication of medical information.

© Shipunov M.V.et al., 2025

For citation: Shipunov M.V., Dobrovolskaya N.P., Kudelya L.M., Manzhireva T.V. Tezepelumab in real-world clinical practice: our own experience. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 746–751 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-746-751

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных воспалительных заболеваний дыхательных путей, возникает у лиц разного возраста и пола, характеризуется респираторными симптомами, которые появляются вследствие вариабельного ограничения воздушного потока и гиперреактивности бронхов. Для БА характерна фенотипическая гетерогенность, наиболее часто выделяются следующие фенотипы:

- аллергическая БА;
- неаллергическая эозинофильная БА;
- БА с поздним дебютом;
- БА с фиксированной обструкцией бронхов;
- БА, связанная с ожирением.

В соответствии с современной концепцией, основные иммуновоспалительные механизмы БА включают следующие эндотипы:

- с высоким Т2-воспалением (Т2-БА);
- с низким Т2-воспалением (не-Т2-БА);
- смешанные [1].

Тяжелая БА (ТБА) — это БА, при которой для достижения контроля требуется терапия, соответствующая V ступени по критериям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA), при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над симптомами БА, или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами аденоорецепторов). ТБА встречается у 5–10 % больных. У пациентов с ТБА отмечается самая высокая частота отсутствия контроля и развития обострений [2]. Для пациентов с Т2-ТБА (аллергической или поздней эозинофильной) доступна таргетная терапия с помо-

щью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на подавление избыточных иммунных сигнальных путей, связанных с Т2-цитокинами (интерлейкинами (IL)-5, -5R, -4 / IL-13) или иммуноглобулином (Ig) E. При правильном выборе фенотипа пациента и биологического препарата эта терапия оказывается высокоэффективной в отношении контроля над ТБА, снижения частоты или полного отсутствия обострений, снижения дозы или отмене системных ГКС (сГКС). Однако такой эффект при назначении антицитокиновых ГИБП отмечается не у всех пациентов, что может быть связано с несколькими сигнальными путями, обусловленными разными цитокинами, которые могут быть задействованы в патогенезе ТБА, при этом одного биологического препарата, направленного на конкретный цитокин, недостаточно. Известно, что фенотипы и эндотипы БА у одного и того же пациента могут меняться с течением времени, что может осложнить определение фенотипа для подбора конкретного ГИБП в рутинной врачебной практике. Наконец, у ряда пациентов с ТБА могут одновременно присутствовать черты Т2- и не-Т2-воспаления. Таким образом, существует потребность в биологическом препарате, способном контролировать несколько сигнальных цитокиновых путей и независимо или менее зависимо от фенотипов и уровня биомаркеров ТБА [3].

Тезепелумаб — это биологический препарат, ингибирующий тимический стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP) — один из ключевых аларминов, играющих центральную роль в патогенезе ТБА. TSLP — это эпителиальный цитокин, который активирует дендритные клетки, способствуя поляризации Th2-иммунного ответа и поддерживая хроническое воспаление дыхательных путей.

Тезепелумаб, являясь моноклональным антителом (IgG2 λ), блокирует TSLP, что приводит к подавлению каскада воспалительных реакций, включая выработку IL-4, IL-5, IL-13 и IgE [4]. Препарат тезепелумаб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*Food and Drug Administration* – FDA) в 2021 г., а затем – Европейским агентством по лекарственным средствам (*European Medicines Agency* – EMA) в Российской Федерации для лечения неконтролируемой ТБА у пациентов от 12 лет и старше. С 12.05.25 в Российской Федерации зарегистрировано еще одно показание в качестве дополнительной поддерживающей терапии – у взрослых пациентов с хроническим назальным полипозным риносинуситом (ХПРС) [5].

В данной статье рассматривается реальный опыт применения тезепелумаба, его эффективность, безопасность и место в современной терапии БА.

В отличие от других ГИБП (омализумаб, меполизумаб, дупилумаб), тезепелумаб действует на вершине воспалительного каскада, что позволяет ему быть эффективным у более широкого круга пациентов, включая лиц как с Т2-высокой, так и Т2-низкой БА [6].

Целью данной работы явилось получение данных о клинко-лабораторной эффективности лечения, включающего тезепелумаб дополнительно к базисной терапии пациентов с ТБА, по результатам клинических наблюдений.

По результатам исследования NAVIGATOR [6] продемонстрировано, что у пациентов с неконтролируемой ТБА при назначении препарата тезепелумаб на 56 % снижалась частота обострений по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), независимо от уровня эозинофилов или IgE. Среди пациентов с высоким уровнем эозинофилов (> 300 кл. / мкл), частота обострений снизилась на 70 % за 52 нед. [6]. В подгруппе пациентов с низким уровнем эозинофилов (< 150 кл. / мкл) снижение обострений составило 41 % ($p < 0,001$), что подтверждает его эффективность при Т2-низком ответе при БА. При терапии препаратом тезепелумаб также отмечено улучшение функции легких и контроля над симптомами БА, а также снижение уровня биомаркеров воспаления Т2 (эозинофилия крови, IgE, фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO), IL-5 и IL-13) по сравнению с плацебо [4]. Тезепелумаб остается одним из немногих биопрепаратов, эффективных при неэозинофильной БА [7]. Частота нежелательных явлений, отмеченных в результате клинических исследований по применению тезепелумаба II и III фазы, сопоставима с плацебо. Наиболее частыми реакциями являлись инфекции верхних дыхательных путей и местные реакции на введение препарата [4].

В реальной практике терапия тезепелумабом сопровождалась снижением ежегодной частоты обострений (с 5,0 до 0,0; $p = 0,001$) и дозы пероральных ГКС (с 14,6 до 0,0 мг в сутки; $p < 0,001$). Отмечено также улучшение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также заметное уменьшение среднего количества эозинофилов в крови (со 130 до 60 кл. / мкл; $p = 0,032$) [8].

В данной публикации представлен собственный первый опыт применения препарата тезепелумаб у взрослых пациентов с неконтролируемой ТБА различных фенотипов.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент 53 лет, мужчина. Поступил 29.10.24 в терапевтическое отделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России) с жалобами на постоянное чувство заложенности в грудной клетке, ограничивающее повседневную активность, эпизоды затрудненного свистящего дыхания при малейшей физической нагрузке (ФН) и на резкие запахи, сухой приступообразный кашель. Каждую ночь просыпается из-за приступов удушья, одышка при подъеме на 2-й этаж; короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) – сальбутамол – вынужден применять до 10 раз в сутки.

Страдает хроническим бронхитом в течение 10 лет с обострениями до 4–5 раз в год. С января 2020 г. появились эпизоды свистящего дыхания, приступы удушья еженедельно без видимой причины. Диагностирована БА, назначена терапия – сальбутамол и беклометазон 250 мкг по 1 дозе 2 раза в день. С 2022 г. отмечает ухудшение состояния, учащение приступов удушья до 2 раз в день, в качестве базисной терапии назначена комбинация флутиказона пропионат / салметерол 500 / 50 мкг 2 раза в день – с хорошим эффектом. В декабре 2023 г. участились приступы затрудненного дыхания до 3–4 раз в сутки, лечился амбулаторно – будесонид суспензия и фенотерол / ипратропия бромид раствор через небулайзер.

08.01.24–24.01.24 госпитализирован в стационар по поводу обострения БА, проведена терапия сГКС – преднизолон 30 мг в сутки, дексаметазон 16 мг внутривенно 3 дня. Выписан с диагнозом БА неаллергическая тяжелой степени, рекомендована терапия комбинацией будесонид / формотерол 400 мкг / 12 мкг 2 раза в сутки, тиотропия бромид (Респимат) 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в сутки. Состояние значительно не улучшилось, сохранялись приступы удушья, увеличилась потребность в КДБА.

31.01.24–09.02.24 – повторная госпитализация, назначена терапия сГКС. При выписке рекомендовано продолжить прием преднизолона 20 мг в сутки.

28.02.24–15.03.24 – третья госпитализация за год, связанная с обострением БА, вновь назначены сГКС, после выписки рекомендована терапия – будесонид / формотерол 160 мкг / 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в сутки, тиотропия бромид (Респимат) 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в сутки, 25 мг преднизолона с постепенным снижением дозы.

С апреля 2024 г. пациент получает терапию фиксированной тройной комбинацией беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день и сГКС 20 мг преднизолона. С сентября 2024 г. участились приступы удушья при ФН до 2–3 раза в день, купирует сальбутамолом.

Семейный анамнез отягощен, у матери БА. Курил в течение 20 лет, не курит последние 3 года.

При осмотре – состояние относительно удовлетворительное. Цианоза нет. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно – звук с коробочным оттенком. При аускультации легких дыхание жесткое, рассеянные сухие разно-

нальные хрипы по всем полям. Периферическая сатурация кислородом (SpO_2) — 95 % при дыхании атмосферным воздухом, частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 100 в минуту, артериальное давление (АД) — 140 / 90 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Оценка по вопроснику по качеству жизни с БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* — AQLQ-5) — 3,4 балла, по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ) — 16 баллов.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) от 30.10.24: картина эмфиземы, зоны уплотнения справа — $S_{2,5}$, слева — $S_{3,5,8}$. Учитывая вытянутую форму — вероятно, фиброз;
- результаты спирографии от 29.10.24: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 2,15 л (67 %_{долж.}), ОФВ₁ — 1,88 л (49 %_{долж.}), ОФВ₁ по данным постбронходилатационного теста — 1,84 л (53 %_{долж.}), проба отрицательная — прирост 40 мл (4 %), индекс Тиффно — 79 %, по данным постбронходилатационного теста — 74 %;
- общий анализ крови от 01.11.24: лейкоциты — $9,0 \times 10^9$ / л, эозинофилы — 3 % (270 кл. / мкл);
- IgE_{общ.} — 11 МЕ / мл.

Диагноз: БА неаллергическая тяжелой степени, неконтролируемая. Хронический бронхит вне обострения.

Учитывая отсутствие контроля над БА и объем терапии, соответствующей V ступени по критериям GINA (оценка по ACQ-5 — 3,4 балла, по вопроснику по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ) — 16 баллов), показатели биомаркеров (количество эозинофилов — 270 кл. / мкл), низкое качество жизни пациента, частоту обострений (4 раза в год), в т. ч. 3 госпитализации, было принято решение о назначении ГИБП препаратом тезепелумаб в дозе 210 мг 1 раз в 4 нед. подкожно.

На повторном визите спустя 4 нед. после 1-й инъекции пациент субъективно отмечает улучшение состояния — уменьшение количества приступов удушья в ночное время, однако в дневные часы сохраняется малопродуктивный кашель и приступы удушья до 2–3 в неделю, ограничивающие повседневную активность. При осмотре: состояние удовлетворительное. При аускультации легких: единичные сухие хрипы, преимущественно при форсированном выдохе. Оценка по АСТ — 19 баллов, ACQ-5 — 3,2 балла, что подтверждает небольшую позитивную динамику контроля над симптомами БА.

По данным общего анализа крови уровень эозинофилов повысился до 836 кл. / мкл. Спирография: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 2,15 л (67 %_{долж.}), ОФВ₁ — 2,29 л (66 %). Переносимость препарата хорошая. Учитывая положительную клинико-функциональную динамику, рекомендовано продолжить терапию тезепелумабом. После 2-й инъекции тезепелумаба 210 мг подкожно приступы удушья в ночное время полностью купированы, дневные приступы стали редкими — 1 раз в 2–3 нед. и менее выраженными. Оценка по ACQ-5 — 3,2 балла, АСТ — 19 баллов. ГИБТ продолжена.

После 3-й инъекции препарата ночные приступы не беспокоят, пациент высыпается; скорпомощными препаратами не пользуется. Оценка по ACQ-5 — 3 балла, АСТ — 21 балл. Уровень эозинофилии снизился до 221 кл. / мкл. По данным спирографии уровень ФЖЕЛ — 2,15 л (67 %_{долж.}), ОФВ₁ — 2,63 л (76 %). Рекомендовано продолжить терапию препаратом тезепелумаб 210 мг 1 раз в 4 нед. с постепенным снижением дозы преднизолона при том же объеме базисной терапии.

В течение полугода отмечены следующие результаты терапии:

- отказ от использования сГКС;
- увеличение уровня ОФВ₁ с 49 до 76 %_{долж.};
- отсутствие ночных и значимое снижение дневных приступов удушья;
- отсутствие обострений, при которых требуется прием сГКС;
- повышение толерантности к ФН.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 62 лет, мужчина, поступил в терапевтическое отделение ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России 30.10.24 с жалобами на дистанционные хрипы, эпизоды свистящего, затрудненного дыхания при ФН, при контакте с холодным воздухом, резкими запахами, домашней пылью; постоянное чувство заложенности в грудной клетке, ограничивающие повседневную активность; ночные приступы удушья 1–2 раза в неделю; кашель сухой приступообразный, одышка при ходьбе и незначительной ФН, при подъеме на 3-й этаж; заложенность носа, чихание.

С 2014 г. наблюдается с диагнозом БА. Со слов пациента, проводилась базисная терапия различными ингаляционными препаратами (название препаратов не помнит). С 2017 г. получает будесонид / формотерол 160 мкг / 4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день с хорошим эффектом. Ухудшение (учащение приступов удушья, нарастание выраженности одышки) отмечает с сентября 2020 г. Проведена замена базисной терапии на вилантерол / флутиказона фураат 22 мкг / 184 мкг 1 раз в сутки. В связи с неэффективностью базисной терапии был госпитализирован в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова», установлен диагноз БА неаллергическая, эозинофильная, тяжелой степени, неконтролируемая. Дыхательная недостаточность (ДН) 1-й степени. Рекомендована терапия комбинацией вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фураат 22 / 55 / 92 мкг 1 раз в день.

До 2024 г. состояние пациента было стабильным, приступы удушья редкие, хорошо купировались сальбутамолом 1–2 раза в неделю. Ухудшение состояния с 2024 г. — 4 госпитализации по поводу обострения БА с применением сГКС. В настоящее время получает беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, сальбутамол для купирования приступов удушья.

С 2000 г. беспокоит заложенность носа на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, за медицинской помощью не обращался. В 2016 г. проведена МСКТ околоносовых пазух, установлен диагноз ХПРС, выполнена полипэктомия. Рекомендовано постоянное применение топических ГКС интраназально. В настоящее время принимает мометазон / олопатадин 25 / 600 мкг по 1 дозе 2 раза в день в каждый носовой ход.

Семейный анамнез отягощен, у отца БА.

При осмотре — состояние относительно удовлетворительное. Носовое дыхание затруднено. При аускультации легких дыхание жесткое, выслушиваются сухие разнотоновые хрипы по всем полям. SpO_2 — 97 % при дыхании атмосферным воздухом. ЧДД — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС ≤ 100 в минуту. АД — 130 / 80 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Оценка по ACQ-5 — 3,4 балла, АСТ — 17 баллов, с помощью опросника о качестве жизни пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух (*Sino-Nasal Outcome Test* — SNOT-22) — 54 балла.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- общий анализ крови: лейкоциты — $6,81 \times 10^9$ / л, эозинофилы — 580 кл. / мкл;
- данные спирографии от 31.10.24: ФЖЕЛ — 3,44 л (76 %_{долж.}), ФЖЕЛ после приема бронхолитического препарата — 3,54 л (79 %_{долж.}), ОФВ₁ — 51 %_{долж.}; ОФВ₁ по данным постбронходилатационного теста — 2,7 л (74 %), проба с бронхолитическим препаратом положительная (прирост — 840 мл (23%)); максимальная объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ (МОС_{25–75}) — 2,25 л / с (54 %_{долж.}), МОС_{25–75} по данным постбронходилатационного теста — 2,9 л / с (70 %_{долж.}).

Диагноз: БА неаллергическая, эозинофильная, аспириновая тяжелой степени, неконтролируемая. ХПРС.

На основе данных анамнеза, отсутствия контроля над симптомами БА (оценка по АСQ-5 — 3,4 балла, АСТ — 17 баллов), частоты обострений, сопутствующего ХПРС и показателей биомаркеров (количество эозинофилов крови — 580 кл. / мкл) было принято решение о назначении ГИБП тезепелумаб в дозе 210 мг 1 раз в 4 нед. подкожно.

Спустя 4 нед. после 1-й инъекции препарата ночные приступы удушья не беспокоят. При осмотре — состояние удовлетворительное. Носовое дыхание несколько затруднено. При аускультации легких — единичные сухие хрипы, преимущественно при форсированном выдохе. ЧДД — 16 в минуту; SpO₂ — 98 % при дыхании атмосферным воздухом. Оценка по АСТ — 20 баллов, АСQ-5 — 3,0 балла. Количество эозинофилов крови снизилось до 328 кл. / мкл. Рекомендовано продолжить терапию препаратом тезепелумаб.

После 3 инъекций тезепелумабом установлен контроль над симптомами БА, оценка по АСQ-5 повысилась с 3,4 до 1,8 балла, АСТ — с 17 до 24 баллов. Ночных приступов удушья и обострений нет (ранее — 4 госпитализации в год по поводу обострений БА); динамика ОФВ₁ увеличилась с 51 до 75 %_{долж.}; носовое дыхание свободное, достигнута клинически значимая разница по данным опросника SNOT-22 — с 54 до 36 баллов. Переносимость препарата хорошая.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент 61 года, мужчина. 30.04.25 поступил в терапевтическое отделение ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России с жалобами на эпизоды затрудненного свистящего дыхания в утренние часы и дневное время при незначительной ФН, ограничивающие повседневную активность и купируемые ингаляциями комбинации фенотерол / ипратропия бромид по 2 дозы до 4 раз в сутки, одышку при незначительной ФН, ночные приступы удушья каждую ночь.

БА с 2-летнего возраста, со слов пациента выявлена аллергия на цитрусовые и домашнюю пыль. В детстве занимался спортом (борьба, лыжи), тогда приступы при ФН не отмечались.

Осенью 2018 г. впервые назначена базисная терапия беклометазоном (аэрозоль для ингаляций дозированный) 500 мкг в сутки и сальбутамол для купирования приступов удушья. Ухудшение отмечает с мая 2019 г.: участились приступы удушья, нарастала выраженность одышки, рекомендован постоянный прием комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки и дополнительная ингаляция при приступе удушья. В 2021 г. после пневмонии отмечено усиление одышки при умеренной ФН на фоне постоянной базисной терапии, терапия обострений БА с использованием сГКС.

В 2023 г. установлен диагноз БА неаллергическая тяжелой степени, частично контролируемая, ДН 1-й степени.

Назначена базисная терапия комбинацией беклометазон / формотерол 100 / 6 мкг по 2 дозы 2 раза в день и тиотропия бромид (Респимат) 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в день. Летом 2023 г. — 3 вызова бригады скорой медицинской помощи для купирования приступов удушья и одышки с введением сГКС и аминофиллина внутривенно. Замена базисной терапии на комбинацию беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, фенотерол / ипратропия бромид — при приступе удушья.

В 2024–2025 гг. обострения БА наблюдались ежемесячно, вызовы бригады скорой медицинской помощи по поводу обострений БА — 1–2 раза в месяц. К базисной терапии добавлен преднизолон 20 мг в сутки.

Семейный анамнез по БА не отягощен.

При осмотре — состояние относительно удовлетворительное. Питание повышено, гиперемия лица. Цианоза нет. Перкуторно — звук с коробочным оттенком. При аускультации легких дыхание жесткое, рассеянные сухие разнотональные хрипы по всем полям. SpO₂ — 97 % при дыхании атмосферным воздухом. ЧДД — 18 в минуту. Оценка по АСQ-5 — 2,4 балла, АСТ — 18 баллов. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС — 78 в минуту, АД — 130 / 90 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- общий анализ крови: лейкоциты — $11,39 \times 10^9$ / л, эозинофилы — 100 кл. / мкл;
- результаты спирографии от 30.04.25: ФЖЕЛ — 2,31 л (61 %_{долж.}), ЖЕЛ — 2,26 л (58 %_{долж.}), ОФВ₁ — 1,95 л (63 %_{долж.}), ОФВ₁ по данным постбронходилатационного теста — 2,24 л (72 %_{долж.}), проба с бронхолитическим препаратом отрицательная, прирост — 290 мл (9 %);
- IgE_{общ.} — 13 МЕ / мл.

Диагноз: БА неаллергическая, гормонозависимая тяжелой степени, неконтролируемая.

На основании анамнеза, частоты обострений, отсутствия контроля на фоне тройной фиксированной базисной терапии в сочетании с сГКС (преднизолон 20 мг), оценки по АСQ-5 — 2,4 балла, АСТ — 18 баллов, низкого качества жизни, отсутствии биомаркеров Т2-воспаления (уровень эозинофилов в периферической крови — 100 кл. / мкл и нормальный уровень IgE_{общ.}), принято решение о назначении ГИБП тезепелумаб в дозе 210 мг 1 раз в 4 нед. подкожно.

Через 4 нед. после 1-й инъекции: отсутствие ночных пробуждений из-за приступов удушья, приступов удушья при ФН, оценка по АСQ-5 — 0,4 балла, АСТ — 25 баллов. Переносимость препарата хорошая. После 3 инъекций установлен контроль над симптомами БА в дневное время и ночные часы, КДБА не использует, оценка по АСQ-5 повысилась с 2,4 до 0,4 балла, АСТ — с 18 до 25 баллов; отсутствие обострений (ранее — ≥ 1 эпизода в месяц). Рекомендовано продолжить терапию тезепелумабом 210 мг 1 раз в 4 нед. и снизить дозы сГКС.

Заключение

Тезепелумаб представляет собой новую возможность в лечении пациентов с неконтролируемой ТБА, независимо от ее фенотипа и уровня биомаркеров. Способность препарата подавлять каскад иммунного ответа, воздействуя на воспаление на ранних этапах и несколько сигнальных цитокиновых путей, делает его потенциально универсальным вариантом терапии для пациентов с ТБА различных фенотипов, в т. ч. при сочетании с ХПРС и низким Т2-фенотипом.

Литература / References

1. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3?ysclid=mfv64zharq871520387 [Дата обращения: 18.01.25]. / Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3?ysclid=mfv64zharq871520387 [Accessed: January 18, 2025] (in Russian).
3. Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulm. Ther.* 2020; 6 (1): 47–66. DOI: 10.1007/s41030-019-00109-1.
4. Corren J., Parnes J.R., Wang L. et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 936–946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064.
5. Общая характеристика лекарственного препарата Тезспире. Регистрационное удостоверение ЛП-№(002978)-РГ(RU) от 12.05.25. Доступно на: https://astrazeneca.ru/api/media/Тезспире_ОХЛП_12.05.2025.pdf [General characteristics of the medicinal product Tezspire]. Registration certificate LP-No.(002978)-RG(RU) dated May 12, 2025. Available at: https://astrazeneca.ru/api/media/Тезспире_ОХЛП_12.05.2025.pdf (in Russian).
6. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
7. Menzies-Gow A., Wechsler M.E., Brightling C.E. et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (5): 425–438. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00492-1.
8. Menzella F., Cottini M., Lombardi C. et al. A real-world study on tezepelumab effectiveness in severe asthma focusing on small airway dysfunction. *Respir. Med.* 2025; 241: 108054. DOI: 10.1016/j.rmed.2025.108054.

Поступила: 29.07.25

Принята к печати: 23.09.25

Received: July 29, 2025

Accepted for publication: September 23, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Шипунов Максим Валерьевич — к. м. н., старший научный сотрудник Института клинической и экспериментальной медицины, главный врач, врач-аллерголог-иммунолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (383) 274-94-98; e-mail: mvs@frfcm.ru (SPIN-код: 7259-8588; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7416-7696>)

Maxim V. Shipunov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Institute of Clinical and Experimental Medicine, Chief Physician, Allergist-Immunologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (383) 274-94-98; e-mail: mvs@frfcm.ru (SPIN-code: 7259-8588; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7416-7696>)

Добровольская Наталья Петровна — заведующая терапевтическим отделением, врач-терапевт, врач-пульмонолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (383) 274-95-71; e-mail: npdobrovolskaia@frfcm.ru (SPIN-код: 8603-8664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-4492>)

Natalia P. Dobrovolskaya, Head of the Department of Therapy, General Practitioner, Pulmonologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (383) 274-95-71; e-mail: npdobrovolskaia@frfcm.ru (SPIN-code: 8603-8664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-4492>)

(383) 274-95-71, e-mail: npdobrovolskaia@frfcm.ru (SPIN-code: 8603-8664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-4492>)

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Манжильева Татьяна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: manzhileeva@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-84144858>)

Tatyana V. Manzhileeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine named after Academician L.D.Sidorova, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: manzhileeva@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-84144858>)

Участие авторов

Шипунов М.В. — постановка проблемы, разработка концепции и методологии исследования, общее руководство всеми этапами проводимого исследования, критический анализ литературы, анализ лабораторных и инструментальных исследований, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи

Добровольская Н.П. — сбор клинических данных, анализ лабораторных и инструментальных исследований, сбор и обработка статистических данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи в части описания клинических случаев, участие в редактировании текста рукописи

Куделя Л.М. — участие в разработке концепции и методологии исследования, участие в подборе клинических случаев для исследования, анализ литературных данных, редактирование текста рукописи и ее утверждение

Манжильева Т.В. — участие в подборе клинических случаев для исследования, сбор и обработка статистических данных, критический анализ рукописи, участие в анализе литературных данных, участие в разработке методологии исследования

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

Authors Contribution

Shipunov M.V. — problem statement, development of the study concept and methodology, overall management of all stages of the study, critical literature review, analysis of laboratory and instrumental studies, interpretation of study results, and writing the manuscript.

Dobrovolskaya N.P. — clinical data collection, analysis of laboratory and instrumental studies, collection and processing of statistical data, interpretation of study results, writing the clinical case descriptions, and participation in editing the manuscript.

Kudelya L.M. — participation in the development of the study concept and methodology, participation in the selection of clinical cases for the study, literature review, manuscript editing and approval.

Manzhileeva T.V. — participation in the selection of clinical cases for the study, collection and processing of statistical data, critical analysis of the manuscript, participation in the literature review and the development of the study methodology.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article and read and approved the final version prior to publication.