

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-2-213-219>

УДК 616.248



## ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Пыжьянова<sup>1</sup>, С.В. Зайцева<sup>2,3</sup>, А.Ю. Томилова<sup>1,2</sup>, А.А. Ибрагимова<sup>1</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия<sup>3</sup> Российский университет медицины, Москва, Россия

**Введение.** В терапии детей с неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) активно используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В России для лечения детей и подростков с БА зарегистрировано несколько ГИБП: антииммуноглобулин Е (IgE) (омализумаб), антиинтерлейкин 5 (IL-5/анти-IL-5Rα) (Меполизумаб<sup>®</sup>) и анти-IL-4Rα (Дупилумаб<sup>®</sup>). Выбор ГИБП зависит от фенотипа и эндотипа БА. Однако в педиатрической практике определение эндотипа БА затруднительно, в связи с чем поиск эффективного препарата остается непростой задачей. По этой причине существует вероятность недостаточной эффективности рекомендованной дорогостоящей терапии и необходимости пересмотра лечения ГИБП в соответствии с фенотипическими особенностями заболевания.

**Описание клинического случая.** В работе представлено динамическое наблюдение за ребенком 7 лет с тяжелым течением БА и сопутствующим atopическим дерматитом (АтД), получающим в терапии ГИБП. Исходным биологическим препаратом был омализумаб. В последующем в связи с недостаточным контролем симптомов заболевания и обострением тяжелого atopического дерматита проведено переключение на Дупилумаб<sup>®</sup>. Смена ГИБП способствовала достижению контроля симптомов БА и купированию кожного синдрома.

**Выводы.** Наше наблюдение показывает эффективность и безопасность переключения с биологического препарата омализумаб на препарат Дупилумаб<sup>®</sup> у детей с тяжелым течением БА и сопутствующим АтД. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения клинического профиля пациентов с целью определения предикторов эффективного выбора биологической терапии и решения вопроса о переходе на различные моноклональные антитела.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; atopический дерматит; Т2-воспаление; генно-инженерные биологические препараты; омализумаб; Дупилумаб<sup>®</sup>; дети

**Для цитирования:** Пыжьянова П.А., Зайцева С.В., Томилова А.Ю., Ибрагимова А.А. Возможности переключения биологического препарата при лечении бронхиальной астмы у детей. Клиническое наблюдение. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):213–219. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-2-213-219>

**Финансирование:** исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики:** от законных представителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и обезличенных медицинских данных.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Зайцева Светлана Владимировна [zcy16@mail.ru](mailto:zcy16@mail.ru)

**Статья поступила:** 09.12.2024 **После доработки:** 28.03.2025 **Принята к публикации:** 18.04.2025

## POSSIBILITY OF SWITCHING OF A BIOLOGICAL DRUG WHEN TREATING CHILDHOOD ASTHMA (A CLINICAL CASE)

Polina A. Pyzhyanova<sup>1</sup>, Svetlana V. Zaytseva<sup>2,3</sup>, Anna U. Tomilova<sup>1,2</sup>, Anisakhon A. Ibragimova<sup>1</sup><sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

**Introduction.** Genetically engineered biological drugs (GEBD) are widely used in the treatment of children with uncontrolled bronchial asthma (BA). In Russia, several GEBD have been registered for the treatment of children and adolescents with asthma, including anti-immunoglobulin E/anti-IgE (omalizumab), anti-interleukin 5/anti-IL-5Rα (mepolizumab), and anti-IL-4Rα (dupilumab). The choice of GEBD depends on the BA phenotype and genotype. However, in pediatric practice, the difficulty of determining a BA endotype complicates the search for an effective drug. For this reason, there is a possibility of insufficient effectiveness of the recommended expensive therapy and the need to revise the treatment of GEBD in accordance with the phenotypic features of the disease.

**Clinical case description.** The paper presents a dynamic follow-up of a 7-year-old child with severe asthma and concomitant atopical dermatitis (AD) receiving GEBD therapy. The initial biological drug was omalizumab. Subsequently, due to insufficient control of the symptoms of the disease and exacerbation of severe atopical dermatitis, a switch to dupilumab was performed. The change in GEBD contributed to achieving control over BA symptoms and a relief of the skin condition.

**Conclusions.** Our observation shows the effectiveness and safety of switching between omalizumab to dupilumab in children with severe asthma and concomitant AD. Further research is needed to clarify the clinical profile of patients in order to determine predictors of an effective choice of bioterapy and resolve the issue of switching to various monoclonal antibodies.

**Keywords:** bronchial asthma; atopical dermatitis; Type 2 inflammation; genetically engineered biological drugs; omalizumab; dupilumab; children

**For citation:** Pyzhyanova P.A., Zaytseva S.V., Tomilova A.U., Ibragimova A.A. Possibility of switching of a biological drug when treating childhood asthma (A clinical case). *Extreme Medicine*. 2025;27(2):213–219. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-2-213-219>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

**Compliance with the ethical principles:** a signed information consent has been obtained from the patient's legal representatives to publish a description of the clinical case and anonymized medical data.

**Potential conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

✉ Svetlana V. Zaytseva [zcy16@mail.ru](mailto:zcy16@mail.ru)

**Received:** 09 Dec. 2024 **Revised:** 28 Mar. 2025 **Accepted:** 18 Apr. 2025

© П.А. Пыжьянова, С.В. Зайцева, А.Ю. Томилова, А.А. Ибрагимова, 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является хроническим гетерогенным заболеванием органов дыхания. В мире от БА страдают около 400 млн человек<sup>1</sup>. В России, по результатам эпидемиологических исследований, 6,9% взрослых и около 10% детей и подростков страдают от БА<sup>2</sup>.

В настоящее время целью лечения БА является достижение контроля над симптомами заболевания и предотвращение обострений. Основу контролирующей медикаментозной терапии БА составляют противовоспалительные препараты, при этом терапия подбирается индивидуально в соответствии с фенотипом и возрастом пациента, а ее объем увеличивается или уменьшается в зависимости от контролируемости симптомов заболевания. Согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma (GINA) у детей до 5 лет основу базисной терапии составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), с 6 лет могут использоваться комбинированные препараты — фиксированные комбинации ИГКС с длительно действующими β<sub>2</sub>-агонистами (ДДБА). Также с возраста двух лет в качестве базисной терапии рекомендуются антилейкотриеновые препараты (АЛТГ). Большинство пациентов (80%), при условии высокой приверженности и соблюдения правильной техники ингаляции, хорошо отвечают на данную терапию с достижением контроля симптомов заболевания. Однако существуют 5–10% больных, как правило, рефрактерных к традиционной терапии, у которых отмечается высокая частота обострений БА и обращений за неотложной медицинской помощью [1]. В настоящее время у данной группы пациентов препаратами выбора являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Выбор ГИБП проводится с учетом фенотипа и эндотипа заболевания [1].

Фенотип — это комбинация признаков, которая описывает клинические различия между группами пациентов, во многом определяющие клинические исходы БА. У взрослых выделяют 5 основных фенотипов БА: аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и БА у пациентов с ожирением [1, 2]. В педиатрической практике наиболее распространен аллергический (атопический) фенотип БА. Данный фенотип ассоциирован с отягощенным по atopическим заболеваниям семейным анамнезом, ранним началом в детском возрасте, наличием сопутствующих аллергических заболеваний у пациента (аллергический ринит, поллиноз, atopический дерматит (АтД)) и характеризуется выраженной сенсibilизацией к аллергенам [1].

Эндотип БА — это подтип болезни, отличающийся уникальным патогенетическим или молекулярным механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов [1–4]. Выделяют 2 наиболее распространенных эндотипа БА: с доминированием Т2-воспаления (Т2-БА) и без такового — не-Т2-БА, а также смешанный эндотип. Не-Т2-БА обычно характеризуется нейтрофильным или малогранулоцитарным воспалением, тогда как Т2-астма характеризуется наличием эозинофильного воспаления дыхательных путей [4]. Эозинофильное воспаление при Т2-БА формируется в результате участия Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), продуцирующих в избытке цитокины Т2-профиля: IL-4, -5, -13. Секреция данных цитокинов

участвует в запуске IgE-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активирова и поддерживая воспалительный процесс. Маркерами Т2-эндотипа БА являются повышение иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови, уровень эозинофилов в крови >150 клеток/мкл, и/или число эозинофилов мокроты >2%, и/или уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) >20 частиц на миллиард (ppb) [3].

Описанные выше воспалительные эндотипы послужили теоретической основой для разработки персонализированных подходов к терапии БА. Одним из наиболее распространенных направлений является применение ГИБП. Механизм действия данной группы препаратов обусловлен связыванием с определенной детерминантой, например цитокином или рецептором, и блокадой дальнейшего развития воспалительного процесса. Благодаря этой избирательности биологические препараты идеально подходят для «персонализированной» или «точной» медицины.

В настоящее время в педиатрической практике в России в терапии БА используются три ГИБП: антииммуноглобулин E (IgE) (омализумаб), антиинтерлейкин (IL)-5/анти-IL-5Rα (Меполизумаб<sup>®</sup>) и анти-IL-4Rα (Дупилумаб<sup>®</sup>) [3]. Данные препараты продемонстрировали свою эффективность при лечении БА в клинических исследованиях. На фоне терапии ГИБП в большинстве случаев у пациентов отмечено снижение частоты обострений заболевания, улучшение контроля астмы и функции легких [5–7]. Однако эффективность терапии во многом определяется правильным выбором ГИБП, который базируется на оценке фенотипа и эндотипа БА у пациента. В педиатрической практике определение эндотипа и связанных с ним биомаркеров в ряде случаев затруднительно. Так, у детей с эозинофильной астмой не наблюдаются повышение всех маркеров Т2-воспаления, как это бывает у взрослых пациентов. Пациенты с БА могут быть фенотипически похожими, но иметь разные ответы на ГИБП. Все это приводит к значительным затруднениям при выборе ГИБП и недостаточной их эффективности в реальной клинической практике [3, 5]. Так, по данным В. Salter et al., около 10% пациентов, получающих лечение ГИБП, испытывают недостаточный клинический ответ на фоне терапии [8]. В таких случаях эксперты рекомендуют рассмотреть вопрос о смене препарата и переходе на другое моноклональное антитело [1]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют четкие клинические критерии по выбору наиболее эффективного биологического препарата, а также доказательные рекомендации относительно сроков для перехода от одного биологического препарата к другому [9]. Переключение на другой биологический препарат возможно в случае недостаточного контроля БА на фоне терапии, наличия потенциальных нежелательных явлений (например, гиперэозинофилии), присоединения сопутствующей патологии (полипы носа, АтД) [1].

Омализумаб был первым моноклональным антителом (MкАТ), одобренным в качестве дополнительной терапии для пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Это рекомбинантное гуманизованное MкАТ IgG1, которое ингибирует связывание свободно циркулирующего IgE с высокоаффинным рецептором IgE (FcεR1) на поверхности как тучных клеток, так и базофилов, тем самым ограничивая степень высвобождения медиаторов аллергической реакции. Эффективность омализумаба

<sup>1</sup> GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2024.

<sup>2</sup> Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

у пациентов, ответивших на лечение, обусловлена ингибирующим эффектом на высвобождение цитокинов 2-го типа (IL-4, IL-5 и IL-13) и транспорт эозинофилов.

Многочисленные исследования, выполненные в разных странах мира, в том числе в РФ, показали эффективность омализумаба в терапии взрослых и детей > 6 лет с тяжелой и среднетяжелой атопической БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА [10, 11]. Атопическая природа БА должна быть доказана значимой сенсibilизацией (положительными кожными тестами и/или наличием специфических IgE-антител) к аллергенам. Общий IgE в сыворотке крови должен находиться в диапазоне от 30 до 1500 МЕ/мл у взрослых и детей старше 12 лет и от 30 до 1300 МЕ/мл у детей старше 6 лет. Омализумаб вводят подкожно в дозе от 150 до 375 мг каждые 2 или 4 недели. Дозировка и частота рассчитываются на основе массы тела и общего уровня IgE в сыворотке крови. Первую оценку эффективности лечения омализумабом рекомендуется проводить через 16 недель лечения<sup>3</sup>. По истечении этого периода наблюдения возможно прекращение лечения в связи с отсутствием эффективности.

С момента одобрения омализумаба несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировали терапевтическую эффективность подкожного введения омализумаба [10, 12]. Согласно данным литературы, наилучший эффект терапии отмечен у пациентов при наличии сенсibilизации к аллергенам [13]. В объединенном анализе данных пяти РКИ, включавших 2236 пациентов с умеренной и тяжелой персистирующей аллергической астмой и получавших ИГКС в умеренных и высоких дозах, улучшение клинических исходов во время лечения омализумабом было связано со снижением эозинофилов периферической крови, в то время как худшие клинические исходы были связаны с повышенным уровнем эозинофилов периферической крови [14].

В исследованиях С. Mümmeler et al. представлены данные, свидетельствующие о возможности перехода при недостаточном контроле симптомов БА (например, у пациентов с высоким эозинофильным воспалением) с омализумаба на другие биологические препараты (Меполизумаб®, Дупилумаб®) [15]. Однако отсутствуют четкие клинические критерии и биологические маркеры для определения пациентов, у которых смена препарата окажется эффективной.

Дупилумаб® представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое способно ингибировать передачу сигнала IL-4 и IL-13, специфически связываясь с общим для них компонентом рецептора IL-4R. IL-4 и IL-13 являются ключевыми факторами Т2-воспаления, которое играет важную роль в патогенезе многих атопических заболеваний. Дупилумаб® может быть рекомендован детям с БА от 12 лет. Согласно данным исследований, эффективность препарата доказана у пациентов с повышенным уровнем системных эозинофилов и FeNO (т.е.  $\geq 150$  клеток/мкл и  $\geq 25$  ppb соответственно). Важно отметить, что Дупилумаб® является единственным эффективным ГИБП у детей с АтД.

Также имеется достаточно клинических исследований об эффективности Дупилумаба® в лечении БА. В случае

недостаточной его эффективности рекомендуется переключение на другой ГИБП.

Меполизумаб® представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1k), направленное против IL-5 человека и препятствующее его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, инициируя быстрое возвращение уровня IL-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме. Меполизумаб® показан детям от 6 лет в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой БА с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей<sup>4</sup>.

В докладе GINA также перечислены дополнительные показания для назначения ГИБП. Кроме БА для Меполизумаба® — это полипоз носа и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (с 18 лет), у омализумаба — хроническая идиопатическая крапивница (с 12 лет) и полипоз носа (с 18 лет); у Меполизумаба® — хронический риносинусит с полипозом носа (с 18 лет), эозинофильный эзофагит (с 12 лет) и АтД среднетяжелого и тяжелого течения при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами (с 6 месяцев), что особенно важно с учетом встречающейся коморбидности при БА.

Таким образом, выбор ГИБП в реальной клинической практике является сложной задачей. Эффективность биологической терапии зависит от правильной оценки клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных пациента. Только на основании их комплексной оценки с определением фенотипа и предполагаемого эндотипа БА возможно подобрать эффективный биологический препарат. Вместе с тем недостаточный эффект терапии ГИБП, присоединение сопутствующей патологии является поводом для переоценки данных пациента и возможного решения о переключении на другой ГИБП.

Мы приводим клиническое наблюдение пациентки с тяжелым течением БА, у которой была произведена смена ГИБП в связи с ухудшением течения заболевания и обострением АтД.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 7 лет наблюдалась в ФНКЦ детей и подростков ФМБА России с 2020 по 2024 год. Ребенок поступил с жалобами на рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции, длительно сохраняющийся кашель, заложенность носа в течение года.

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от второй физиологической беременности, вторых срочных самостоятельных родов. Длина тела при рождении — 52 см, масса тела — 3150 г. Оценка по шкале АПГАР 8/9. К груди приложена в первые сутки, находилась на грудном вскармливании до 5,5 месяца. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Вакцинирована согласно Национальному календарю профилактических прививок. Наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям отягощен: у брата и дяди по материнской линии — поллиноз, аллергический риноконъюнктивит, у бабушки по отцовской линии — БА.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 6 месяцев у ребенка после введения прикорма

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар® (омализумаб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2ace7eaa-ac77-48e5-9571-529dc017235a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ace7eaa-ac77-48e5-9571-529dc017235a)

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала® (меполизумаб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b7a6f6cf-2e9c-4718-91c9-442c9c294777; 2024](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7a6f6cf-2e9c-4718-91c9-442c9c294777; 2024).

препарата Ксолар® (омализумаб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2ace7eaa-ac77-48e5-9571-529dc017235a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ace7eaa-ac77-48e5-9571-529dc017235a)

препарата Нукала® (меполизумаб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b7a6f6cf-2e9c-4718-91c9-442c9c294777; 2024](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7a6f6cf-2e9c-4718-91c9-442c9c294777; 2024).

и перевода на молочную смесь появились кожные высыпания. Кожный процесс носил распространенный характер, располагался на лице, туловище и конечностях. Ребенку был установлен диагноз atopического дерматита. На фоне терапии топическими кортикостероидами (ГКС) и увлажняющими средствами отмечалось улучшение кожного синдрома с положительной возрастной динамикой. К возрасту 1,5 года кожный процесс носил ограниченный характер.

С 2-х лет появились жалобы на заложенность носа, ринорею и зуд глаз в весеннее время. В течение года отмечалась постоянная заложенность носа. В ходе проведенного обследования была выявлена значимая сенсibilизация к пыльцевым (береза, сорные травы), бытовым (дерматофагоидные клещи) и эпидермальным аллергенам (эпителий кошки). В медикаментозной терапии были рекомендованы системные антигистаминные препараты второго поколения и интраназальные ГКС, что существенно улучшало качество жизни пациентки.

Первый эпизод бронхиальной обструкции отмечен в возрасте 2,5 года при контакте с кошкой. В дальнейшем эпизоды бронхиальной обструкции рецидивировали 1–2 раза в месяц на фоне ОРВИ, контакта с животными, а в весенне-летний период отмечались практически ежедневно. В 3 года ребенку был установлен диагноз БА и в качестве контролирующей терапии рекомендованы низкие дозы ИГКС (Будесонид® 250 мкг в сутки через небулайзер). В последующем появились жалобы на приступы бронхиальной обструкции на физическую нагрузку. В терапию были подключены АЛТП (монтелукаст 4 мг/сут). На фоне терапии в течение 1,5 лет отмечался частичный контроль симптомов БА: эпизоды бронхиальной обструкции, кашель возникали в период частых ОРВИ, в весеннее время. Однако с 5 лет эпизоды бронхиальной обструкции участились, возникали в дневные и ночные часы, провоцировались специфическими (животные, запыленное помещение, пыльцевые аллергены) и неспецифическими триггерами (физическая нагрузка, ОРВИ). Рекомендовано увеличение базисной терапии: дозы ИГКС варьировали от средних до высоких (Будесонид® 500–1000 мкг/сут). По поводу тяжелых обострений БА ребенок был неоднократно госпитализирован в стационар. С учетом отсутствия контроля заболевания с 6 лет в терапию включены фиксированные комбинации ДДБА с ИГКС (формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг) в дозе, варьирующей от 2-х до 4-х ингаляций в сутки, продолжен курс АЛТП (монтелукаст 5 мг/сут). На фоне комбинированной терапии в течение последующих двух лет отмечался контроль симптомов БА без тяжелых обострений заболевания.

В возрасте 8 лет состояние ребенка ухудшилось: в связи с тяжелым обострением БА ребенок был госпитализирован в стационар, где проводилась инфузионная терапия, использовались системные ГКС, бронхолитики. На момент госпитализации у ребенка отмечались жалобы на практически ежедневные эпизоды бронхиальной обструкции, ночные симптомы (кашель, затрудненное дыхание, дистантные хрипы). Оценка контроля симптомов БА по результатам АСQ-5 (опросник по контролю симптомов астмы — Asthma Control Questionnaire) составила 4 балла (неконтролируемая БА). Девочка продолжала получать в терапии формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки с периодами увеличения дозы ИГКС (до 600 мкг/сут) за счет дополнительного назначения Будесонида®, монтелукаст 5 мг/сут.

*Объективный осмотр в период обострения БА.* Состояние по заболеванию тяжелое. Носовое дыхание резко затруднено. Частота дыхательных движений 28–32 в мин. Сатурация кислорода — 89%. Грудная клетка обычной формы. Кожные покровы сухие, очаги гипопигментации в области локтевых сгибов, шелушение вокруг губ. Грудная клетка вздута. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. Перкуторно: легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: дыхание жесткое, проводится во все отделы, сухие свистящие хрипы. Артериальное давление — 105/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 98 уд/мин. Рост — 142 см, масса тела — 39 кг.

*В ходе комплексного обследования* была исключена врожденная патология и наследственные заболевания органов дыхания, иммунодефицитные состояния, которые могут протекать с явлениями бронхиальной обструкции. По результатам аллергологического обследования (методом кожного тестирования) и определения специфических IgE (методом ImmunoCAP) подтверждена высокая сенсibilизация к бытовым аллергенам (домашняя пыль, дерматофагоидные клещи), пыльцевым аллергенам (пыльце деревьев: береза; сорным травам: полынь), эпидермальным (кошка) аллергенам. По данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД), выполненного на аппарате JAEGER APS pro (Германия), рестриктивных изменений не обнаружено (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 92%), но выявлены обструктивные нарушения бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) — 76%; максимальная объемная скорость выдоха на уровне средних бронхов (МОС 50) — 48%; максимальная объемная скорость выдоха на уровне мелких бронхов (МОС 75) — 34%), проба с бронхолитиком (сальбутамол) положительная (ОФВ1 + 20%).

Таким образом, на основании клинической картины, динамики заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики ребенку был установлен диагноз «Бронхиальная астма аллергическая, тяжелое неконтролируемое течение. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Аллергический ринит, сезонный. Аллергический конъюнктивит, сезонный. Поллиноз: сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев, сорных трав. Атопический дерматит, ограниченная форма, легкое течение».

#### *Динамика заболевания на фоне терапии*

Ребенку с целью купирования бронхиальной обструкции проводилась инфузионная терапия (физиологический раствор, эуфиллин до 12 мг/кг/сут, преднизолон 2 мг/кг/сут) в течение 3-х суток, ингаляционная терапия через небулайзер (будесонид 1000 мкг/сут, сальбутамол 8 мг/сут). На фоне терапии купированы явления обострения бронхиальной астмы. Далее ребенку рекомендована терапия комбинированным препаратом ДДБА/ИГКС (формотерол + будесонид 4,5/80 мкг) 2 дозы 2 раза в сутки с дополнительным введением ИГКС (будесонид 200 мкг), монтелукаст 5 мг/сут.

Учитывая тяжесть БА и недостаточный контроль над симптомами заболевания, в январе 2020 года было принято решение инициировать терапию ГИБП. Принимая во внимание atopический фенотип БА (отягощенный по atopическим заболеваниям семейный и личный анамнез; с раннего возраста бронхиальная

обструкция на причинно-значимые аллергены) и выявленных биомаркеров БА (уровень общего IgE 345 МЕ/мл, полисенсibilизация), препаратом выбора стал ГИБП омализумаб. Доза препарата была рассчитана с учетом веса пациентки и уровня общего IgE — 300 мг (по 150 мг в обе руки) подкожно 1 раз в 4 недели. На фоне комплексной терапии через 16 недель от начала терапии был достигнут контроль симптомов БА: купированы ночные симптомы, расширена физическая активность, снижена доза ИГКС (отменен Будесонид® 200 мкг), уменьшена доза ИГКС в комбинации ДДБА/ИГКС до средних доз, отменены АЛТП.

С учетом хорошего контроля симптомов БА омализумаб был отменен в июне 2022 года. Далее ребенок продолжал получать базисную терапию в объеме ДДБА/ИГКС (формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг) — 1 доза 2 раза в сутки в комбинации с ДДБА с хорошим контролем симптомов БА. В период цветения деревьев ребенок отметил уменьшение симптомов аллергического риноконъюнктивита. По данным АСQ-5, существенно улучшился контроль симптомов БА (АСQ5 = 2 баллам).

Однако через 6 месяцев после прекращения терапии омализумабом, несмотря на продолжение контролирующей терапии ДДБА/ИГКС, у ребенка отмечено ухудшение в течении БА после перенесенного остро респираторного заболевания. Появились приступы бронхиальной обструкции в ночные часы 1–2 раза в неделю, существенно уменьшилась физическая активность. Несмотря на коррекцию терапии с увеличением дозы ДДБА/ИГКС до 4 ингаляций в сутки, сохранялись эпизоды кашля, дистантных хрипов. Оценка по АСQ5 составила 4,5 балла. В период обострения БА отмечены высокая эозинофилия в крови (780 кл/мкл) и высокая эозинофилия в риноцитограмме (41%).

В это же время у ребенка отмечено обострение АтД: появились распространенные кожные высыпания (гиперемия, эксфолиация на лице, теле, конечностях, выраженный зуд кожи, влияющий на сон и качество жизни ребенка). Была проведена терапия ТКС антигистаминными препаратами без стойкого положительного эффекта.

С учетом тяжелого течения и недостаточного контроля симптомов БА и сопутствующего тяжелого протекания АтД было принято решение повторно инициировать биологическую терапию. Принимая во внимание клиническую картину заболевания с сопутствующим АтД и неконтролируемым течением БА, данные лабораторного обследования (высокая эозинофилия), было решено инициировать таргетную терапию с переключением ГИБП на Дупилумаб®. Выбор этого препарата у пациентки был обоснован наличием тяжелого течения АтД и данными доказательной медицины о положительном влиянии Дупилумаба® у пациентов с АтД. Препарат вводился в возрастной дозировке: начальная доза 400 мг подкожно, далее 200 мг 1 раз в 2 недели. На фоне терапии через 16 недель достигнут контроль симптомов БА, АСQ 5 составил 1,5 балла. Девочка начала посещать занятия по спортивной аэробике, отмечалась хорошая толерантность к физической нагрузке. В феврале 2024 года, учитывая хороший контроль над симптомами БА, был уменьшен объем базисной терапии: ребенок переведен на низкие дозы ДДБА/ИГКС (формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг).

На фоне терапии Дупилумабом® через 4 недели отмечено выраженное улучшение в течении АтД: отсутствовало обострение кожного синдрома и зуд кожи. Через 16 недель было достигнуто полное купирование кожных проявлений АтД.

В настоящее время у пациентки на фоне терапии дупилумабом отмечается положительная динамика в виде отсутствия симптомов АтД и сохраняется контроль над симптомами БА. Прогноз заболевания благоприятный. С учетом высокой сенсibilизации к аллергенам березы планируется проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

## ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

На сегодняшний день вопрос выбора оптимального ГИБП не теряет своей актуальности. Появление новых биологических препаратов и увеличение их доступности в практическом здравоохранении ставит вопрос об определении критериев прогностической эффективности ГИБП у пациентов. В этом плане определение фенотипических особенностей заболевания и воспалительного эндотипа БА было бы оптимальным методом отбора пациентов с наиболее полным потенциальным ответом на тот или иной ГИБП [1, 2].

В настоящее время рекомендуется перед назначением биологической терапии определять биомаркеры для прогнозирования клинического ответа, такие как уровень FeNO, количество эозинофилов в крови и, по возможности, в мокроте, а также аллерген-специфический IgE<sup>s</sup> [14, 16, 17]. Также необходимо проанализировать клинико-anamnestические данные: частоту обострений и сопутствующие заболевания, объем и эффективность ингаляционной терапии, приверженность к использованию базисной терапии БА и триггеры обострения астмы. Однако из-за неоднородности патогенетических механизмов Т2-воспаления выбор эффективного препарата может быть затруднен, особенно в педиатрической практике. Так, по данным японского исследования A. Ito, S. Miyoshi et al., до 1/3 пациентов с тяжелой БА имеют перекрывающиеся критерии для назначения четырех ГИБП (Меполизумаба®, бенрализумаба, Дупилумаба® и омализумаба), а 75% пациентов соответствуют требованиям для назначения двух и более биологических препаратов [18]. В исследовании F.C. Albers et al. было показано, что среди пациентов ( $n = 101$ ), подходящих для лечения Меполизумабом®, 27–37% также соответствуют критериям для назначения омализумаба [19]. Важно отметить, что не у всех пациентов фенотип остается неизменным в течение жизни. По результатам работы A. Boudier et al. по изучению временной стабильности фенотипов БА у взрослых ( $n = 3320$ ) через 10 лет наблюдения был сделан вывод, что исходный фенотип сохранился у 54–88% участников исследования. На фенотип могут влиять факторы окружающей среды, аллергены, экологические факторы, инфекция органов дыхания и терапия ИГКС [20]. На выбор ГИБП значительное влияние оказывает наличие сопутствующей патологии, такой как АтД, особенно тяжелого течения, так как у этой группы пациентов препаратом выбора в педиатрии является Дупилумаб®.

В свою очередь, ошибка выбора мишени для терапии и, следовательно, стартового моноклонального антитела часто приводит к замене таргетного препарата

<sup>5</sup> Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

и обострению аллергического заболевания. По данным ретроспективного когортного исследования с использованием данных пациентов ( $n = 3531$ ) с тяжелой БА из 11 стран было отмечено, что у 10,8% пациентов потребовалось переключение на другой ГИБП и 10,2% прекратили лечение вследствие неэффективности или развития нежелательных явлений [21].

У нашей пациентки была выявлена клинически значимая сенсибилизация с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием обострений БА, что обусловило положительный ответ на терапию омализумабом. Однако вскоре после прекращения биологической терапии отмечен недостаточный контроль симптомов БА и тяжелое обострение АтД, что явилось показанием для инициации терапии Дупилумабом®. Смена ГИБП способствовала положительной динамике в течении как БА, так и АтД.

Таким образом, описанный случай переключения ГИБП у пациентки с тяжелой БА обусловлен особенностями течения заболевания и обострением тяжелого АтД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГИБП являются терапией выбора у пациентов с неконтролируемым течением БА, однако их влияние на патогенетические механизмы заболевания отличается. Приведенный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуального подхода при назначении данного вида терапии, учитывая клиническое течение заболевания и сопутствующую патологию у каждого конкретного пациента.

На данный момент при принятии решения о назначении терапии, а также при переключении с одного ГИБП на другой мы можем опираться на анализ биомаркеров, включающий в себя число эозинофилов в периферической крови и мокроте, измерение FeNO и определение сывороточного IgE. Эти биомаркеры дают представление о механизмах патогенеза, позволяют контролировать эффективность терапии и прогнозировать ответ на лечение. Однако необходимо учитывать, что у пациентов с БА появление/обострение сопутствующей патологии (АтД, полипоз носа) может стать важной причиной переключения на более эффективный ГИБП.

## Литература / References

- Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14–44. <https://doi.org/10.1111/all.14425>
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(5):926–38. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
- Ненасьева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–44. Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Russian Pulmonology*. 2020;30(2):227–244 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, 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):1001–8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>
- Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:158. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00158>
- Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44–56. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.016>
- McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433–45. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1944CI>
- Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2022;12:793409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.793409>
- Politis J, Bardin PG. Switching Biological Therapies in Adults with Severe Asthma: What Are the Dilemmas and Is It Worthwhile? *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:65–70. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202203-251PS>
- Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–14. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>
- Зайцева СВ, Томилова АЮ, Зайцева ОВ и др. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(6):460–468. Zaytseva SV, Tomilova AU, Zaytseva OV, et al. Genetically Engineered Biologic Drugs in Management of Children with Bronchial Asthma. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):460–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2325>
- Menzella F, Fontana M, Contoli M, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab Treatment Over a 16-Year Follow-Up: When a Clinical Trial Meets Real-Life. *J Asthma Allergy*. 2022;15:505–15. <https://doi.org/10.2147/JAA.S363398>
- Овсянников ДЮ, Колганова НИ. Практические основы выбора препарата биологической терапии бронхиальной астмы у детей и подростков. *Астма и аллергия*. 2022;1:25–36. Ovsyannikov DYu, Kolganova NI. Practical principles of choosing a drug for biological therapy of bronchial asthma in children and adolescents. *Asthma and allergy*. 2022;1:25–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2308-3190-2022-12698>
- Massanari M, Holgate ST, Busse WW, et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*. 2010;104(2):188–96. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.09.011>
- Mümmeler C, Munker D, Barnikel M, et al. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1177–85.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.014>
- Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med*. 2018;378:2486–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
- Arbes SJ Jr. Do all asthmatics with atopy have atopic asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1202–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.040>
- Ito A, Miyoshi S, Toyota H, et al. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Arerugi*. 2022;71(3):210–20. <https://doi.org/10.15036/arerugi.71.210>

19. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma*. 2018;55(2):152–60. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>
20. Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):550–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0156OC>
21. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:63–78. <https://doi.org/10.2147/JAA.S328653>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.А. Пыжьянова — поиск и анализ литературы, написание статьи; С.В. Зайцева — написание статьи, формулировка выводов, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; А.Ю. Томилова — ведение пациента, описание клинической части, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; А.А. Ибрагимова — ретроспективный анализ медицинской документации, систематизация данных обследований пациента.

#### ОБ АВТОРАХ

**Пыжьянова Полина Александровна**

<https://orcid.org/0000-0003-1649-5493>

[polinapzh@mail.ru](mailto:polinapzh@mail.ru)

**Зайцева Светлана Владимировна**, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>

[zcv16@mail.ru](mailto:zcv16@mail.ru)

**Томилова Анна Юрьевна**, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0009-0003-8895-262X>

[anhen\\_lily@mail.ru](mailto:anhen_lily@mail.ru)

**Ибрагимова Анисахон Алихоновна**

<https://orcid.org/0009-0000-1577-4728>

[anisaibragimova32@gmail.com](mailto:anisaibragimova32@gmail.com)