

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ T2-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Адрес для переписки:

Моисеева Юлия Павловна, md_moiseeva@mail.ru

Ключевые слова:

полипозный риносинусит, моноклональное антитело, биологическая терапия, таргетная терапия, T2-воспаление, дупилумаб, омализумаб, меполизумаб

Аннотация

Полипозный риносинусит (ПРС) имеет разные варианты течения. Фенотип, наиболее склонный к рецидивирующему росту назальных полипов и формированию сопутствующей бронхиальной астмы, индуцирован T2-иммунной реакцией. В этом случае стандартные методы лечения, включающие эндоскопическую риносинусохирургию, использование интраназальных глюкокортикостероидов и ирригационной терапии, не всегда помогают достичь стойкой ремиссии. Дополнительным методом лечения в такой ситуации могут быть моноклональные антитела, которые таргетно блокируют определенные звенья T2-воспалительной реакции, тем самым купируя симптоматику.

Биологическая терапия моноклональными антителами показана не всем пациентам с ПРС, имеются определенные критерии отбора. Помимо этого, увеличение количества доступных препаратов моноклональных антител создает проблему выбора наиболее оптимального из них. В связи с тем что биологическая терапия открывает большие терапевтические возможности в современной клинической практике, необходимо дальнейшее изучение и развитие этого фармакологического направления.

Для цитирования:

Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Биологическая терапия – новые возможности лечения T2-индуцированного полипозного риносинусита. Фармакология & Фармакотерапия. 2022; (спецвыпуск): 44–47.
DOI-10.46393/27132129_2022_S_44

BIOLOGICAL THERAPY – NEW POSSIBILITIES FOR THE TREATMENT OF T2-INDUCED CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Yu.P. Moiseeva, G.Z. Piskunov
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

For correspondence:

Yulia P. Moiseeva, md_moiseeva@mail.ru

Key words:

polyposis rhinosinusitis, monoclonal antibody, biological therapy, targeted therapy, T2 inflammation, dupilumab, omalizumab, mepolizumab

For citation:

Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z. Biological therapy – new possibilities for the treatment of T2-induced chronic rhinosinysitis with nasal polyps. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2022; (special issue): 44–47.
DOI-10.46393/27132129_2022_S_44

Summary

Chronic rhinosinysitis with nasal polyps (CRSwNP) has different variants of the course. The phenotype most prone to recurrent growth of nasal polyps and the formation of concomitant bronchial asthma is induced by the T2 immune response. In this case, standard methods of treatment, including endoscopic sinus surgery, intranasal glucocorticosteroids (iGCS), and irrigation therapy do not always help to achieve stable remission. An additional method of treatment could be monoclonal antibodies that selectively block certain links of the T2-inflammatory reaction, thereby relieving symptoms.

Biological therapy with monoclonal antibodies is not indicated for all patients with CRSwNP, there are certain selection criteria. In addition, the increase in the number of available monoclonal antibody preparations creates the problem of choosing the most optimal one. Due to the fact that biological therapy opens up great therapeutic possibilities in modern clinical practice, further study and development of this pharmacological direction is necessary.

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой полиэтиологическое заболевание с разными клиническими вариантами течения, которые в настоящее время называются фенотипами [1]. После установления фенотипа следующим этапом верификации характера течения болезни является эндотипирование. Проведя ряд лабораторных, иммунологических, гистологических и прочих исследований, можно выявить конкретный патобиологический маркер, определяющий характер течения патологии, тем самым определив эндотип болезни. Существуют различные классификации фенотипов. В EPOS 2020 диффузный хронический риносинусит (ХРС) подразделяют на T2-тип и не T2-тип. Причем ХРС, индуцированный T2-типом, в свою очередь может проявляться фенотипами [2]:

- ПРС/эозинофильный ХРС;
- аллергический грибковый риносинусит;
- назальный полипоз, обусловленный аллергическим генезом и локализованный в области решетчатого лабиринта.

В отечественной литературе существует иная классификация фенотипов ПРС, предложенная Г.З. Пискуновым (2003 г.) и отражающая ведущий этиологический фактор [3]:

- 1) полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазухах (ОНП);
- 2) полипоз в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП;
- 3) полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП;
- 4) полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты;
- 5) полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера.

Эта классификация основана на многолетнем клиническом опыте, является доступной в практической медицине и позволяет персонализировать ведение пациентов с ПРС даже при невозможности детального изучения эндотипа на клеточном или молекулярно-генетическом уровне.

Известно, что наиболее тяжелое течение патологии обусловлено T2-типом иммунного ответа, что соответствует четвертому фенотипу. Этот эндотип чаще сопровождается эозинофилией, рецидивирующим ростом полипов, формированием сопутствующих T2-индуцированных заболеваний, таких как бронхиальная астма, которая может развиваться в рамках аспирина-индуцированного респираторного заболевания, иногда атопическим дерматитом [3, 4].

В связи с наличием разных форм заболевания существуют особенности лечебной тактики при каждой из них. Ведение пациента с ПРС представляет собой непростую задачу и, как правило, включает эндоскопическую риносинусохирургию с последующим использованием интраназальных глюкокортикостероидов (ИГКС)

и ирригационной терапии. В более сложных ситуациях могут использоваться короткие курсы системных глюкокортикостероидов (ГКС), длительные курсы макролидов, но при неконтролируемом течении ПРС этого может оказаться недостаточно, поэтому в последнее время в лечебную тактику начинает внедряться биологическая терапия с использованием моноклональных антител [2, 5, 6].

Процесс получения моноклональных антител был изобретен Жоржем Келером и Сезаром Мильштейном в 1975 г. За это изобретение в 1984 г. они получили Нобелевскую премию по физиологии. Идея состояла в слиянии линии миеломных клеток, которые потеряли способность синтезировать свои собственные антитела, с нормальным В-лимфоцитом. После такого слияния отбираются образовавшиеся гибридные клетки, синтезирующие нужное антитело [7]. Таким образом, препарат, представляющий собой моноклональное антитело, связывается с конкретной мишенью-антигеном, делая терапию таргетной.

Изначально моноклональные антитела вырабатывались мышинными клетками, поэтому при их введении человеку возникала иммунная реакция отторжения. Эта проблема была решена в 1988 г. Греггом Винтером, разработавшим специальную методику гуманизации моноклональных антител [8].

Моноклональные антитела, разрешенные для лечения полипозного риносинусита

В июне 2019 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения ПРС было утверждено первое полностью человеческое моноклональное антитело дупилумаб – ингибитор передачи сигналов интерлейкина (ИЛ) 4 и ИЛ-13 [3, 5]. Этому послужила демонстрация эффективности и безопасности препарата в фазе III клинических исследований SINUS-24 (NCT02912468) и SINUS-52 (NCT02898454) [9]. Он показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов, у которых ПРС не контролируется стандартным лечением.

Позднее в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с ПРС были одобрены еще два препарата: омализумаб и меполизумаб [10]. Показания для омализумаба – гуманизованного моноклонального антитела к IgE, активно используемого для лечения тяжелых форм астмы и хронической идиопатической крапивницы, – были расширены в декабре 2020 г. по результатам исследований фазы III POLYP 1 (NCT03280550) и POLYP 2 (NCT03280537) и теперь включают ПРС [10].

Меполизумаб – гуманизованное моноклональное антитело, которое связывается с ИЛ-5 и инактивирует его, одобрено для лечения тяжелой эозинофильной астмы, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА) и гиперэозинофильного синдрома во многих регионах мира. Показания меполизумаба в отношении ПРС были расширены в 2021 г. после получения поло-

жительных данных исследования III фазы SYNAPSE (NCT03085797) [11].

Каждый из этих биологических препаратов доказал свою эффективность у пациентов с ПРС, и вместе они открывают большие терапевтические возможности в современной клинической практике. Тем не менее нерешенным вопросом остается подбор наиболее оптимального препарата, так как все они так или иначе воздействуют на T2-тип воспаления. Важно отметить, что в исследованиях III фазы биологических препаратов для лечения ПРС различались дизайн, исследуемые популяции и показатели исходов ПРС, что значительно затрудняет косвенное сравнение эффективности препаратов между собой [12, 13].

Помимо вышеуказанных препаратов для лечения ПРС рассматривался бенрализумаб – гуманизованное моноклональное антитело, направленное против альфа-субъединицы ИЛ-5. В фазе III исследования OSTRO (NCT03401229) препарат не показал выраженной эффективности в сравнении с плацебо у пациентов с ПРС, в связи с чем не был одобрен для использования [14].

Критерии отбора пациентов для биологической терапии

Так как биологическая терапия является таргетной и направлена на звенья T2-типа воспаления, данный вид лечения подходит не всем пациентам с ПРС.

Для того чтобы облегчить клиницистам отбор пациентов, были разработаны определенные критерии, впервые обозначенные в EUFOREA в 2019 г. [5] и затем модифицированные в согласительном документе EPOS 2020 [3]. К ним относится условие наличия двустороннего полипоза, а также трех и более критериев (табл. 1), если пациент перенес эндоскопическое хирургическое вмешательство на ОНП по данному поводу, и четырех и более – при невозможности проведения хирургического лечения [3].

Эффективность биологической терапии оценивается спустя 16 недель с момента ее начала по пяти критериям: 1) уменьшение размеров полипов носа; 2) уменьшение потребности в системных ГКС; 3) улучшение качества жизни; 4) улучшение обоняния; 5) уменьшение влияния сопутствующих заболеваний:

Таблица 1. Критерии для назначения биологической терапии при ПРС

Критерии	Значения для критериев
Признаки T2-воспаления	Эозинофилы в тканях ≥ 10 в поле зрения большого увеличения ($\times 400$) или эозинофилы в крови ≥ 250 клеток/мкл ИЛИ общий IgE ≥ 100 МЕ/мл
Потребность в системных кортикостероидах или противопоказания для их назначения	≥ 2 курсов в год ИЛИ долгосрочное лечение (> 3 месяцев) в низких дозах
Значительное нарушение качества жизни	SNOT-22 ≥ 40 баллов
Существенное ослабление обоняния	Аносмия при оценке обоняния (балл зависит от метода оценки)
Сопутствующая бронхиальная астма	Бронхиальная астма, требующая регулярной базисной терапии ИГКС

- полный ответ – 5 критериев;
- умеренный ответ – 3–4 критерия;
- слабый ответ – 1–2 критерия;
- нет ответа – 0 критериев.

Если эффекта нет ни по одному критерию, рекомендовано прекратить терапию. Если эффект достигнут, следующая оценка производится спустя 1 год [3]. Лечение пациентов моноклональными антителами проводится в течение неограниченного времени, так как они не излечивают заболевание, а блокируют звенья его патогенеза. При отмене препарата симптоматика постепенно начинает возвращаться.

Выбор моноклонального антитела

Из-за отсутствия прямого рандомизированного исследования, сравнивающего эффективность биологических препаратов, врачам трудно выбрать оптимальное моноклональное антитело для лечения конкретного пациента с ПРС. Чтобы получить ориентировочные данные по этому вопросу, группа китайских ученых провела сетевой метаанализ (СМА). Несмотря на то что СМА не обеспечивает прямого сравнения моноклональных антител, он позволяет сравнивать их косвенно, что может предоставить полезные доказательства относительной эффективности лечения конкурирующими препаратами [15].

Основываясь на косвенных доказательствах эффективности и безопасности, дупилумаб оказался лучшим препаратом для лечения пациентов с ПРС, омализумаб занимает второе место. Несмотря на то что меполизумаб занимал второе место по эффективности, он имел самый высокий риск нежелательных явлений [15]. Результаты этого анализа могут помочь врачам в выборе биологических препаратов для лечения ПРС, но в перспективе необходимо прямое сравнение биологических препаратов между собой. По-прежнему нет достоверных данных о том, будет ли польза от лечения у пациентов с менее тяжелым течением заболевания, и о лечении ПРС этими препаратами у детей.

Помимо эффективности и безопасности на выбор моноклонального антитела могут повлиять кратность приема, наличие автоинъекторной формы препарата, позволяющей вводить его самостоятельно, а также стоимость. Сравнение характеристик препаратов приведено в табл. 2.

Нежелательные эффекты моноклональных антител

Моноклональные антитела являются достаточно эффективными и безопасными.

В исследовании SINUS-24 серьезные нежелательные явления чаще встречались в группе плацебо, чем в группе, получающей дупилумаб. Сообщалось о конъюнктивите у семи пациентов, получавших дупилумаб, и у одного пациента, получавшего плацебо; ни один из этих случаев не был серьезным, тяжелым или связанным с прекращением лечения. В редких случаях

Таблица 2. Характеристики биологических препаратов, одобренных для лечения ПРС [9, 10]

Препарат	Состав моноклонального антитела	Механизм действия	Клинические исследования	Уровень доказательности*	Дозировка
Дупилумаб	Полностью человеческое	IL-4R α – общая субъединица гетеродимерных рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13	SINUS-24 SINUS-52	1a	300 мг п/к 1 раз каждые 2 недели
Омализумаб	Гуманизированное	Анти-IgE	POLYP 1 POLYP 2	1b	Дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, и массы тела пациента в кг (от 75 до 600 мг п/к 1 раз в 2 или 4 недели)
Меполизумаб	Гуманизированное	Анти-IL-5	SYNAPSE	1b	100 мг п/к 1 раз каждые 4 недели

* Согласно EPOS 2020. Все приведенные препараты при ПРС используются у пациентов старше 18 лет.

была отмечена эозинофилия с клиническими симптомами: у одного пациента во время лечения дупилумабом развился ЭГПА; у одного была эозинофилия, связанная с артралгией, обострением астмы и бессонницей во время лечения дупилумабом; у одного был ЭГПА более чем через 300 дней после однократного приема дупилумаба; и у одного был ЭГПА во время приема плацебо [9, 15].

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе, получающей омализумаб, были головная боль, реакции в месте инъекции, артралгия, головокружение и боль в верхней части живота, но не наблюдалось анафилаксии, синдрома Черджа–Стросса и/или гиперэозинофильного синдрома [15].

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе меполизумаба были головная боль и назофарингит [10, 15].

Заключение

Биологическая терапия представляет собой перспективный метод лечения пациентов с неконтролируемым течением ПРС, индуцированного T2-типом воспаления. На сегодняшний день для этого одобрены три моноклональных антитела: дупилумаб, омализумаб и меполизумаб. По результатам сетевого метаанализа, наиболее эффективным и безопасным для лечения пациентов с ПРС является дупилумаб. Для достижения эффекта биологическая терапия назначается на длительный срок.

Литература

1. Cho S.H., Bachert C., Lockett R.F. Chronic rhinosinusitis phenotypes: an approach to better medical care for chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (4): 639–642.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464.
3. Пискунов Г.З. Полипоз носа и околоносовых пазух и его лечение. *Российская ринология.* 2003; 2: 10–13.
4. Fokkens W.J. Phenotyping, endotyping and clinical decision-making. *Rhinology.* 2016; 54 (2): 97–98.
5. Пискунов Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология.* 2019; 27 (4): 224–231.
6. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019; 74 (12): 2312–2319.
7. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975; 256: 495–497.
8. Riechmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature.* 1988; 332: 323–327.
9. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394 (10209): 1638–1650.
10. Gevaert P., Omachi T.A., Corren J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (3): 595–605.
11. Fokkens W.J., Mullol J., Kennedy D. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): in-depth sinus surgery analysis. *Allergy.* 2022 Jul 13. doi: 10.1111/all.15434. Online ahead of print.
12. Borish L., Cohen N.A., Chupp G. et al. Evaluating enrollment and outcome criteria in trials of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022; 129 (2): 160–168.
13. De Prado Gomez L., Khan A.H., Peters A.T. et al. Efficacy and safety of dupilumab versus omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: EVEREST trial design. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2022 Jul 15: 19458924221112211. doi: 10.1177/19458924221112211. Online ahead of print.
14. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M.Y. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1309–1317.e12.
15. Wu Q., Zhang Y., Kong W. et al. Which is the best biologic for nasal polyps: dupilumab, omalizumab, or mepolizumab? A network meta-analysis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2022; 183 (3): 279–288.