

## Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения

© Р.А. ЛАРИН<sup>1</sup>, П.П. МОКЕЕВА<sup>2</sup>, А.С. ГРИШИН<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1 Приокского района», Нижний Новгород, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

### РЕЗЮМЕ

Рецидивирующий хронический полипозный риносинусит (ХПРС) с превалирующим Th2-эндотипом воспаления, в том числе ассоциированный с бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом, аспириновой триадой, относится к заболеваниям с недостаточным уровнем контроля, несмотря на применение широкого спектра опций для консервативного и хирургического лечения.

**Цель исследования.** Провести анализ собственного опыта, клинических и организационных особенностей применения метода биологической терапии у пациентов с тяжелыми формами рецидивирующего ХПРС.

**Материал и методы.** Обследованы 25 пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами ХПРС, которым в условиях круглосуточного стационара (модель КСГ 36.018) проводилось лечение препаратом «Дупилумаб» в виде подкожных инъекций 300 мг/2 мл 1 раз в две недели. Диагноз подтвержден на основании анамнестических данных, опросников качества жизни SNOT-22, визуального эндоскопического осмотра, оценки данных компьютерных томограмм (шкала Lund—Mackay), лабораторных данных. Контроль эффективности лечения проводился через 16 нед на основании данных эндоскопического осмотра, оценки данных компьютерных томограмм и SNOT-22. В 3 наблюдениях выполнено исследование патоморфологического материала на предмет тканевой эозинофилии.

**Результаты.** Длительность курса лечения составила 10–56 нед. Наиболее яркий клинический эффект наблюдался по таким признакам, как обоняние и носовое дыхание (в некоторых случаях после первой инъекции). Регресс полипов по данным компьютерной томографии и эндоскопического осмотра носил более пролонгированный во времени характер, сходная динамика наблюдалась по уровню общего IgE. У ряда пациентов наблюдался феномен роста эозинофилии на фоне лечения (при регрессе клинических симптомов). При патоморфологическом исследовании подтвержден высокий уровень тканевой эозинофилии как один из основополагающих признаков Th2-воспаления. У 1 пациентки с сопутствующей хронической тубарной дисфункцией наблюдалось улучшение слуха. Все пациенты с бронхиальной астмой отмечали субъективное улучшение контроля заболевания (уменьшение частоты и тяжести приступов удушья). Отмена лечения или перерыв в лечении сопровождалась постепенным возвращением симптомов у всех пациентов в различные сроки.

**Выводы.** Пациенты, у которых не достигнут приемлемый уровень контроля хронического полипозного риносинусита, соответствующего критериям Th2-воспаления, могут рассматриваться как кандидаты для применения таргетной биологической терапии. При строгом соответствии критериям отбора наблюдается хороший клинический эффект, в первую очередь в отношении назальных симптомов (обоняния и носового дыхания) и улучшения контроля симптомов бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма, биологическая таргетная терапия, контроль заболевания, anosmia.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ларин Р.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3800-6710>

Мокеева П.П. — <https://orcid.org/0000-0001-5611-0709>

Гришин А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7885-8662>

Автор, ответственный за переписку: Мокеева П.П. — e-mail: polinasuzaeva@yandex.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ларин Р.А., Мокеева П.П., Гришин А.С. Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения. *Вестник оториноларингологии*. 2022;88(2):51–58.  
<https://doi.org/10.17116/otorino20228802151>

## Experience of biological therapy in severe forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the conditions of regional healthcare

© R.A. LARIN<sup>1</sup>, P.P. MOKEEVA<sup>2</sup>, A.S. GRISHIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital No. 1 of Prioksky district, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**ABSTRACT**

Recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) with a predominant Th2 endotype of inflammation, including associated with bronchial asthma and/or allergic rhinitis, aspirin triad, refers to diseases with an insufficient level of control, despite the use of a wide range of options for conservative and surgical treatment.

**Objective.** To analyze our own experience, clinical and organizational features of the application of the method of biological therapy in patients with severe forms of recurrent CRSwNP.

**Material and methods.** 25 patients with severe and moderate forms of CRSwNP were examined, who, in a round-the-clock hospital (model CSG 36.018) was treated with Dupilumab, in the form of subcutaneous injections of 300 mg/2 ml 1 every two weeks. The diagnosis was confirmed on the basis of anamnestic data, SNOT-22 quality of life questionnaires, visual endoscopic examination, evaluation of CT data (Lund-Mackay scale), laboratory data. The effectiveness of treatment was monitored after 16 weeks, based on endoscopic examination data, evaluation of CT and SNOT-22 data. In 3 observations, a study of pathomorphological material for tissue eosinophilia was performed.

**Results.** The duration of the course of treatment ranged from 10 to 56 weeks. The most striking clinical effect was observed for signs such as sense of smell and nasal breathing (in some cases-after the first injection). The degree of regression of polyps according to CT and endoscopic examination was more prolonged in time, the same dynamics was observed in the level of total IgE. In a number of patients, the phenomenon of eosinophilia growth was observed against the background of treatment (with regression of clinical symptoms). Pathomorphological examination confirmed a high level of tissue eosinophilia as one of the fundamental signs of Th2 inflammation. One patient with concomitant chronic tubar dysfunction had an improvement in hearing. All patients with AD noted a subjective improvement in disease control (a decrease in the frequency and severity of choking attacks). The cancellation (break in treatment) of treatment was accompanied by a gradual return of symptoms in all patients at various times.

**Conclusions.** Patients who have not achieved an acceptable level of control of CRSwNP, that meets the criteria of Th2 inflammation can be considered as candidates for the use of targeted biological therapy. With strict compliance with the selection criteria, there is a good clinical effect, primarily in relation to nasal symptoms (sense of smell and nasal breathing) and improved control of asthma symptoms.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, bronchial asthma, biological targeted therapy, disease control, anosmia.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Larin R.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3800-6710>

Mokeyeva P.P. — <https://orcid.org/0000-0001-5611-0709>

Grishin A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7885-8662>

**Corresponding author:** Mokeyeva P.P. — e-mail: polinasuzaeva@yandex.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Larin RA, Mokeyeva PP, Grishin AS. Experience of biological therapy in severe forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the conditions of regional healthcare. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;88(2):51–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20228802151>

**Введение**

Накапливается все больше данных, что в основе патогенеза хронического риносинусита находятся различные эндотипы и формальный, линейный подход к лечению не всегда дает желаемый результат [1]. До 30% всех случаев хронического полипозного риносинусита (ХПРС) — это резистентные, трудно поддающиеся лечению формы с эндотипом Th2, номенклатурное определение которых отражено в последней (на данный момент) редакции EPOS — EPOS 2020 [1, 2]. В Российской Федерации около 1,5 млн человек страдают ХПРС, в США — до 35 млн [3], в странах Европы, согласно EPOS 2020, этот показатель составляет 1,9–3,5% населения.

Клиническое течение ХПРС, как правило, носит рецидивирующий характер с выраженной симптоматикой, несмотря на медикаментозное и хирургическое лечение, выполняемое в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и стандартами лечения. Повторные хирургические вмешательства проводятся более чем у половины пациентов с тяжелым ХПРС, приемлемого уровня контроля удается достичь менее чем в 30% случаев [4]. Выраженное снижение качества жизни больных, нарушение повседневной активности у пациентов этой группы обуславливают не только медицинский, но социальный аспект данной проблемы [4]. Ведение пациентов

с ХПРС, ассоциированным с аллергическими заболеваниями, требует последовательного междисциплинарного подхода [5].

Th2-воспаление лежит в основе патофизиологических механизмов ХПРС и аллергических заболеваний (таких как бронхиальная астма, аллергический ринит, непереносимость нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, аспириновая триада [5]), которые достаточно часто могут сочетаться, что значительно утяжеляет течение ХПРС. Частота рецидивов полипов носа после хирургического вмешательства увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, в основе которых лежит Th2-воспаление [6, 7].

Все эти факторы обуславливают актуальность консервативных методов лечения, которые позволили бы снизить частоту хирургических вмешательств, зависимость от системной и топической глюкокортикостероидной терапии, улучшить социальное качество жизни пациентов с ХПРС [8, 9]. Одним из таких методов является таргетная биологическая терапия с применением моноклональных антител, способных прицельно воздействовать на Th2-воспаление, в том числе на провоспалительные интерлейкины (IL)-4, -13, одни из базовых патогенетических факторов развития ХПРС [10, 11].

Цель исследования — провести анализ собственного опыта, клинических и организационных особенностей

применения биологической терапии у пациентов с тяжелыми формами рецидивирующего ХПРС.

## Материал и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование, в ходе которого 25 пациентов получали лечение препаратом «Дупилумаб» — подкожно 300 мг/2 мл 1 раз в 2 нед в условиях оториноларингологического отделения многопрофильной больницы.

**Критерии включения в исследование:** ХПРС тяжелого и среднего течения, в том числе изолированный, сопутствующая бронхиальная астма и/или аллергический ринит, непереносимость нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, аспириновая триада, эозинофилия крови, общий IgE  $\geq 100$  МЕ/мл, ранее проведенные оперативные вмешательства по поводу полипов носа (не менее трех) с быстрым рецидивом (в срок до 1 года), отказ пациента от операции или противопоказания к проведению повторных оперативных вмешательств, anosmia, отсутствие стойкого эффекта от топической и системной глюкокортикоидной терапии, SNOT-22  $>40$  баллов. Данные критерии оценивались в комплексе и являлись показаниями к назначению биологической терапии.

Контроль результатов лечения осуществляли через 16 нед на основании данных эндоскопического осмотра, оценки данных компьютерных томограмм (шкала Lund—Mackay), симптоматической картины по опроснику SNOT-22, лабораторных показателей (общий IgE, эозинофилы).

У 3 пациентов выполнено патоморфологическое исследование биоптата на предмет тканевой эозинофилии. Серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм получали на микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, USA).

Срезы окрашивались гематоксилином и эозином при помощи станции для окраски Gemini AS (Thermo Scientific, USA). Для морфологического исследования использовали микроскоп Nikon Eclipse E400, объективы  $\times 5$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ , окуляр  $\times 10$ , диаметр поля зрения 22 мм. Для создания цифрового архива полученного материала использовали микроскоп Leica 2500 (Leica Biosystems, UK) и цифровой сканирующий микроскоп 3DHitech Panoramic MIDI.

## Результаты

Для более наглядного отображения структуры исследуемой выборки и результатов лечения все пациенты разделены на группы в соответствии с наличием того или иного сопутствующего полипозному синуситу заболевания. Общая гендерно-возрастная характеристика представлена в **табл. 1**.

Средний возраст больных составил 46 лет (29,0—65,0 года), то есть основная масса пациентов находится в более старшем возрастном интервале с превалированием таких пациентов в группах ХПРС + бронхиальная астма и ХПРС + аспириновая триада, более молодой состав наблюдается в группах изолированного ХПРС и ХПРС + аллергический ринит. Обращает на себя внимание практически равная доля мужского и женского пола (12/13). Длительность лечения составила 10—56 нед, наибольшая продолжительность (до 56 нед) — в группе с аспириновой триадой.

Сводные данные основных критериев оценки динамики лечения представлены в **табл. 2**.

Субъективные проявления оценивались по опроснику SNOT-22; мы выделили 5 ведущих признаков, с наибольшим (4—5 баллов) уровнем субъективной оценки интенсивности: насморк, заложенность носа, постназальный затек,

**Таблица 1.** Общая гендерно-возрастная характеристика категорий пациентов

**Table 1.** General gender and age characteristics of patient categories

Группы (n=25)	Количество пациентов	Пол м/ж	Возраст	Длительность лечения (недели)
Изолированный ХПРС	1 (4%)	1/0 (4%)	37 (37,0)	24 (24,0)
ХПРС + Б.А.	2 (8%)	0/2 (8%)	54 (54,0)	20 (16,0; 24,0)
ХПРС + А.Р.	4 (16%)	4/0 (16%)	45 (29,0; 51,0)	25 (16,0; 48,0)
ХПРС + Б.А. + А.Р.	8 (32%)	3/5 (32%)	46,3 (29,0; 62,0)	28 (10,0; 36,0)
Аспириновая триада	10 (40%)	5/5 (40%)	47,3 (30,0; 65,0)	32 (16,0/56,0)
Всего	25 (100%)	12/13 (100%)	46 (29,0; 65,0)	25,8 (10,0; 56,0)

**Таблица 2.** Основные критерии оценки динамики лечения пациентов исследуемых групп

**Table 2.** The main criteria for assessing the dynamics of treatment of patients in the study groups

Группы (n=25)	SNOT-22		Шкала Lund—Mackay		Обоняние SNOT-22		Общий IgE (средний), МЕ/мл		Эозинофилы, %	
	начало лечения	16 нед	начало лечения	16 нед	начало лечения	16 нед	начало лечения	16 нед	начало лечения	16 нед
Изолир. ХПРС	42	38	12	10	3	2	100	95	4	4
ХПРС + Б.А.	44	38	15	13	3	2	120	110	7,5	6,2
ХПРС + А.Р.	38	36	14	12	3	2	110	105	5,2	5,3
ХПРС + Б.А. + А.Р.	40	34	16	14	4	3	130	118	6,9	5,8
Аспирин. триада	52	40	19	15	5	2	290	245	11,3	9,5
Всего	43,2	37,2	15,4	12,8	3,6	2,2	150	134,6	6,9	6,2

ухудшение обоняния и/или притупление вкуса, снижение работоспособности. Аносмия наблюдалась у всех пациентов в группе с аспириновой триадой (анамнез от 2 до 15 лет). По этим же симптомам наблюдалась наиболее выраженная динамика при оценке результатов лечения через 16 нед после начала терапии.

Функция обоняния вынесена в анализе результатов лечения отдельно, поскольку это базовый признак в оценке динамики лечения (симптом, наиболее выраженный по интенсивности у всех пациентов) и именно по этому признаку наблюдалась наиболее яркая динамика лечения. Обобщенные данные по динамике клинических симптомов представлены на **рис. 1**.

При анализе данных компьютерных томограмм наибольший балл по шкале Lund—Maskau (19,0 балла) наблюдался в группе с аспириновой триадой. В группах с изолированным ХПРС и аллергическим ринитом объем поражения синусов был меньше (12 баллов и 14 баллов соответственно). В группах динамика регресса полипозного процесса была сходной, через 16 нед общий средний балл по шкале Lund—Maskau снизился во всех группах (от 15,4 балла до 12,8 балла) с наибольшим регрессом в группах с аспириновой триадой и бронхиальная астма + аллергический ринит (8 баллов и 6 баллов соответственно). Наглядно результаты представлены на **рис. 2**.

При исследовании уровня общего IgE наиболее высокие значения на старте терапии (130—1600 МЕ/мл) выявлены в группах с аспириновой триадой и бронхиальная астма + аллергический ринит, при этом снижение уровня данного показателя через 16 нед в группах носило достаточно умеренный (по сравнению с симптоматическим проявлениями) характер — в среднем на 9% от исходного уровня (с наиболее выраженной динамикой снижения в группе с аспириновой триадой).

При анализе уровня эозинофилов в крови наблюдалась достаточно разнонаправленная картина. У 4 пациентов в группах с аспириновой триадой и бронхиальной астмой и у 1 пациента в группе с аллергическим ринитом наблюдался феномен роста уровня эозинофилов (в среднем на 30% от исходного) при объективном симптоматическом улучшении и отсутствии прогрессирования полипозного процесса. При этом общий средний уровень эозинофилов в крови в группах продемонстрировал тенденцию к уменьшению в ходе лечения (с 6,9% до 6,2%). Превышение уровня эозинофилов не имело клинических проявлений.

В одном наблюдении, у пациентки с тяжелой аспириновой триадой и длительной тубарной дисфункцией справа, отмечено субъективное улучшение функции слуха на правое ухо. Данные аудиометрии представлены на **рис. 3**.

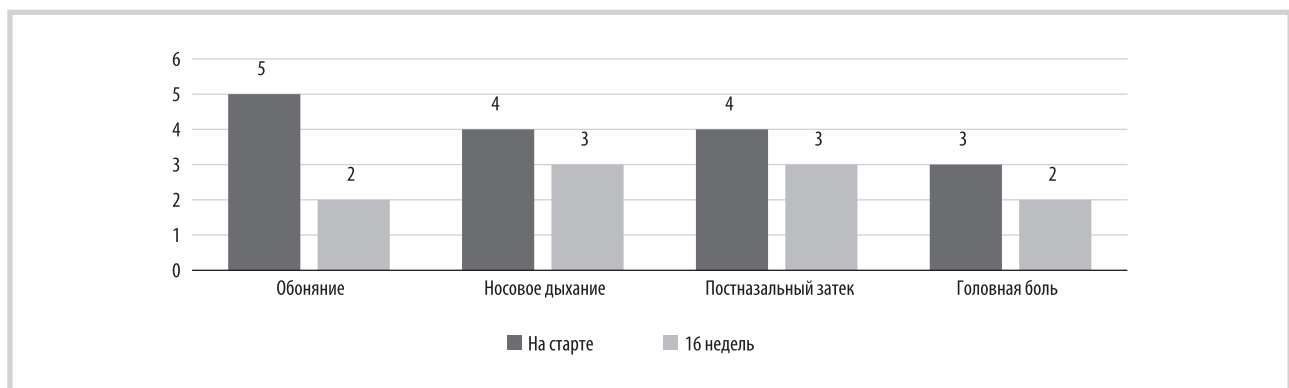
В группах пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой все пациенты отмечали в той или иной степени субъективное уменьшение частоты и тяжести приступов. При наблюдении пациентов в периоды перерыва в лечении (в сроки от 2 до 4 нед) во всех группах наблюдалось постепенное возвращение симптомов, в первую очередь нарушения обоняния и носового дыхания.

При патоморфологическом исследовании операционных биоптатов, полученных до начала биологической терапии у пациентов из группы с аспириновой триадой, оценивали степень инфильтрации базальной мембраны и собственной пластинки слизистой оболочки эозинофилами. При этом во внимание принимались как достоверные эозинофилы (сегментоядерные клетки с округлой или несколько полигональной формой, с зернистой ярко-эозинофильной цитоплазмой, двухдольчатым базофильным ядром), так и вероятные эозинофилы (клетки с округлой или несколько полигональной формой, с зернистой ярко-эозинофильной цитоплазмой, но без явных признаков сегментированности ядра). Результаты представлены на **рис. 4 на цв. вклейке**.

Во всех исследуемых биоптатах ткани полипов выявлены признаки выраженной эозинофильной инфильтрации как базальной мембраны, так собственной пластинки слизистой оболочки, количество плазматических клеток и лимфоцитов значительно меньше. Итоговое количество эозинофилов в зонах наиболее выраженной инфильтрации: до 380 в поле зрения при увеличении в 400 раз.

## Обсуждение

За последние 8 лет наблюдается тренд в сторону роста доли Th2-воспаления у пациентов с хроническим риносинуситом. В связи с этим в среднесрочной перспективе авторы ожидают увидеть рост числа случаев тяжелого и трудно поддающегося медикаментозному и хирургическому лечению хронического риносинусита, в том числе полипозного [1, 10, 12]. В настоящее время разработаны инновационные лекарственные средства, которые прицельно воздействуют на компоненты Th2-воспаления (в том чис-

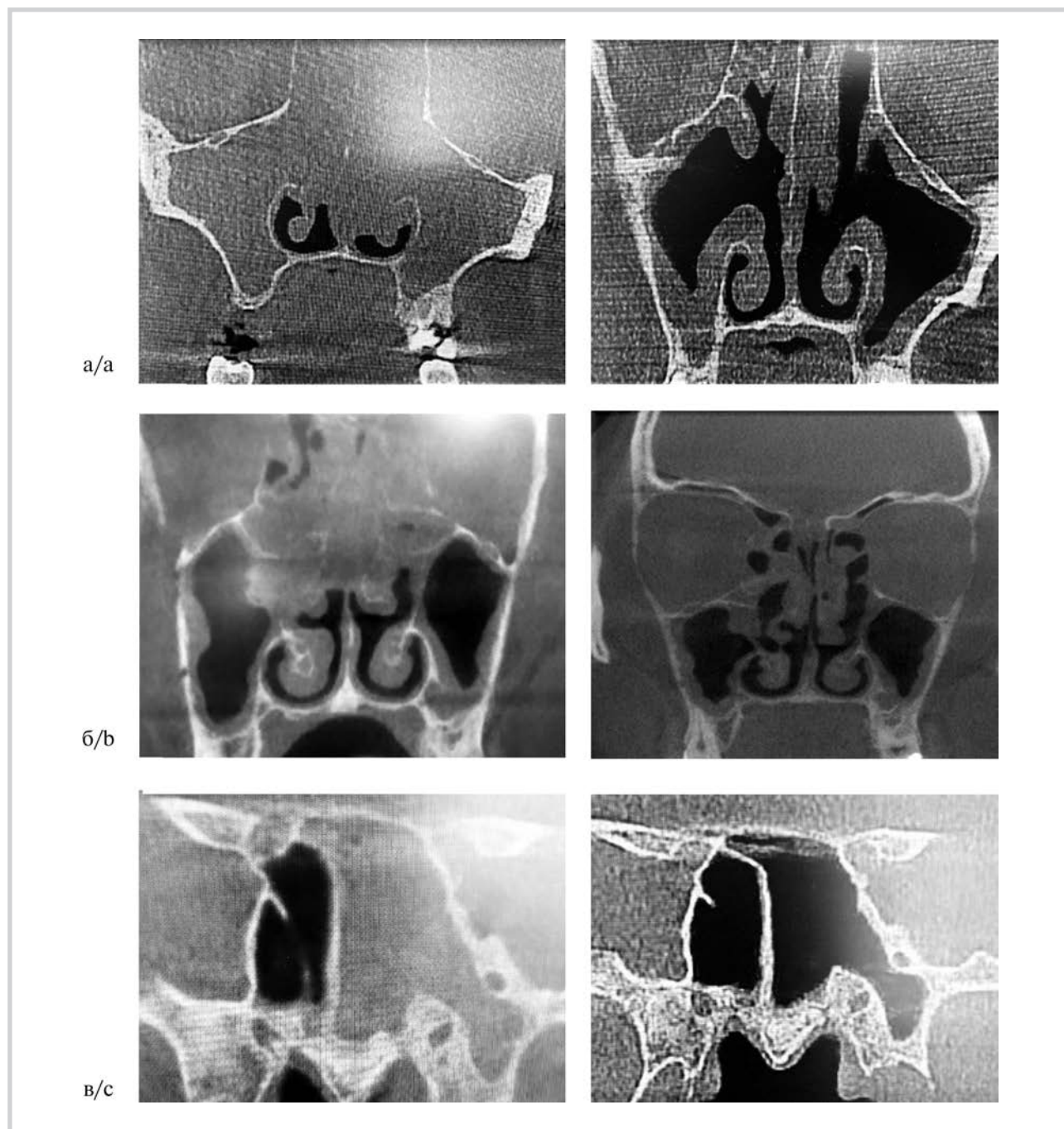


**Рис. 1.** Динамика клинических симптомов.

**Fig. 1.** Dynamics of clinical symptoms.

ле на IL-4 и IL-13, играющие ключевую роль в процессах ремоделирования и приводящие к образованию полипов), обладают способностью ингибировать сигнальные пути IL-4 и IL-13, участвующих в T2-воспалении, блокировать активность В-лимфоцитов, фибробластов, привлечение

других эффекторных клеток, в первую очередь эозинофилов, в зону воспаления, приводит к снижению концентрации IgE и периостина [13]. В исследованиях SINUS-24 и SINUS-52 были задействованы центры из разных стран, в том числе из России. Обобщенные результаты клиниче-



**Рис. 2.** Мультиспиральная компьютерная томография.

а — фронтальная проекция, тотальный полипоз. Полипозный риносинусит + аспириновая триада. Результат через 16 нед лечения; б — полипозный риносинусит + аллергический ринит. Результат через 16 нед лечения; в — фронтальная проекция. Полипозный риносинусит + бронхиальная астма + аллергический ринит. Тотальное заполнение левой клиновидной пазухи. Результат через 16 нед лечения.

**Fig. 2.** Multispiral computed tomography.

a — frontal projection, total polyposis. Chronic polypous rhinosinusitis + aspirin triad. The result is after 16 weeks of treatment; б — chronic polypous rhinosinusitis + allergic rhinitis. The result is after 16 weeks of treatment; в — frontal projection. Chronic polypous rhinosinusitis + bronchial asthma + allergic rhinitis. Total filling of the left sphenoid sinus. The result is after 16 weeks of treatment.

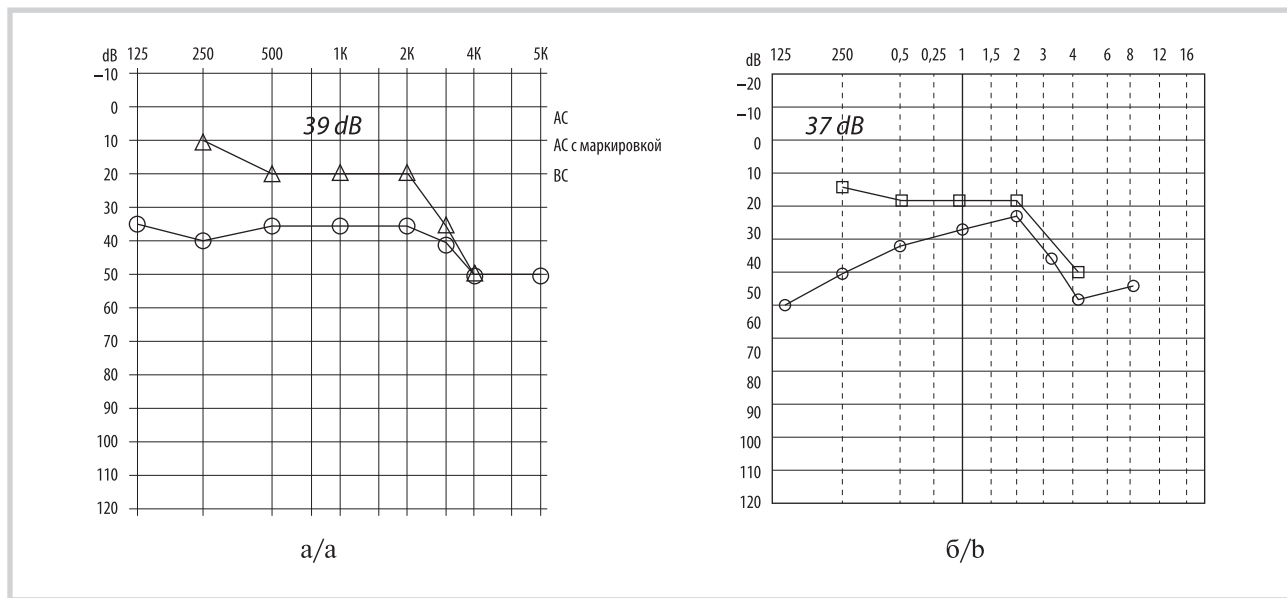


Рис. 2. Аудиометрия.

а — на старте лечения; б — через 6 мес.

Fig. 2. Audiometry.

a — at the start of treatment; b — after 6 months.

ских исследований продемонстрировали благоприятный профиль безопасности «Дупилумаба» [14, 15]. Группа экспертов EPOS 2020 рекомендует использование этого препарата у пациентов с ХПРС, которые отвечают критериям для назначения биологической терапии с уровнем доказательности 1A [2].

Опыт применения биологической терапии в условиях региональных оториноларингологических отделений в настоящее время формируется в различных субъектах РФ [6, 13]. Мы применяем этот метод с марта 2021 г., и в настоящее время накоплен определенный опыт, на основании которого можно сделать некоторые предварительные выводы и заключения.

Как уже сказано выше, при анализе возрастно-половых особенностей исследуемой группы пациентов обращает на себя внимание практически равная доля пациентов мужского и женского пола — 12/13 (0,92/1), возраст большинства пациентов — в интервале 30—50 лет.

По данным различных исследований, назальные симптомы наиболее быстро реагируют на лечение моноклональными антителами [15]. В нашем исследовании наиболее яркий клинический эффект наблюдался по таким признакам, как обоняние и носовое дыхание (в некоторых случаях — после первой инъекции), и сохранялся в течение всего периода лечения У 2 пациентов с давностью anosмии 12 лет и 15 лет восстановление обоняния произошло после первой инъекции. В случае перерыва в лечении более 1 мес мы наблюдали частичное возвращение вышеуказанных симптомов.

В отношении контроля симптомов бронхиальной астмы в ряде исследований показано, что добавление «Дупилумаба» приводило к снижению частоты обострений бронхиальной астмы, которые ранее не контролировались средними и высокими дозами ингаляционных или системных глюкокортикостероидов [8, 13]. В исследуемых нами группах пациентов с сопутствующей бронхиальной

астмой все пациенты отмечали субъективное уменьшение частоты и тяжести приступов. Требуются дальнейшие исследования с инструментальным и статистическим подтверждением данного наблюдения.

Улучшение слуха у пациента с тубарной дисфункцией на фоне лечения было единственным наблюдением. Подобный случай описан в работе R.J.L. Van der Lans и соавт. (2021) [16].

Регресс полипов по данным компьютерной томографии и эндоскопического осмотра носит более пролонгированный во времени характер, общее снижение по шкале Lund—Mackay составило 2,6 балла (18%) от исходного.

По лабораторным показателям, в частности по уровню общего IgE, также отмечено небольшое снижение (на 9% от исходных уровней), в основном в группе с аспириновой триадой. Лишь у одной пациентки с аспириновой триадой наблюдалось снижение уровня IgE в интервале 1600—500 МЕ/мл. Можно предположить, что IgE не всегда является ведущим маркером эффективности проводимой биологической терапии при среднесрочном наблюдении.

В ряде исследований есть указания на развитие так называемого феномена эозинофилии на фоне проведения биологической терапии [8, 15]. По данным О.М. Курбачевой и соавт. (2021), при применении «Дупилумаба» у 4—13% пациентов с бронхиальной астмой наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови (преимущественно транзиторного характера), что, однако, сопровождалось положительным клиническим эффектом в отношении тяжелой бронхиальной астмы, а после отмены «Дупилумаба» содержание эозинофилов в периферической крови вернулось к исходному. Данный факт авторы объясняют тем, что «Дупилумаб» блокирует миграцию эозинофилов ткани, но не влияет на продукцию эозинофилов или выход эозинофилов из костного мозга [8]. В исследованиях SINUS-24/SINUS-52 приводятся данные о так называемой клинической значимой эозинофилии, когда данный феномен сопровождался клиническими проявлениями, в част-

ности эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, артралгией, ухудшением контроля бронхиальной астмы.

В наших наблюдениях феномен нарастания эозинофилии наблюдался у 5 (20%) пациентов в группах с аспириновой триадой и аллергическим ринитом. У 1 пациента в группе с аллергическим ринитом наблюдался рост эозинофилов в интервале 7–16%, у пациентки из группы с аспириновой триадой — в интервале 12–23%. Это не сопровождалось каким-либо прогрессированием симптомов как по полипозному риносинуситу, так и по бронхиальной астме и развитием нежелательных явлений, связанных с лечением. Необходимы дальнейшие исследования данного феномена и статистический анализ.

Одним из достоверных признаков Th2-воспаления, согласно определению EPOS 2020, является эозинофилия в тканях  $\geq 10$  в полях зрения при большом увеличении. В нашем исследовании (3 образца от пациентов с аспириновой триадой до начала лечения) мы наблюдали значительно более выраженную инфильтрацию эозинофилами как базальной мембраны слизистой оболочки, так и собственной пластинки — количество эозинофилов в зонах наиболее выраженной инфильтрации: до 380 в поле зрения при увеличении в 400 раз. Исследование тканевой эозинофилии при наличии технической возможности может служить надежным критерием как отбора пациентов, соответствующих признакам Th2, так и контроля течения заболевания при среднесрочном и долгосрочном наблюдении.

Одна из организационных и, как показывает опыт, важнейших особенностей данного метода — лечение в условиях отделения многопрофильного стационара с госпитализацией и соблюдением всех необходимых для этого номенклатурных формальностей, что определенным образом отражается на обычном укладе жизни пациента. Наибольшая приверженность лечению (проведение курса терапии без перерывов или с минимальными перерывами) наблюдалась у пациентов в группе с аспириновой триадой (18–56 нед), у 1 пациента в группе с аллергическим ринитом — 48 нед. Следует отметить, что уровень комплаентности, по нашим наблюдениям, коррелировал с возрастом и тяжестью заболевания и был наиболее высоким в возрастном интервале 35–50 лет, в группах пациентов с тяжелой аспириновой триадой и бронхиальной астмой.

## Выводы

Тяжелый полипозный риносинусит, как изолированный, так и в сочетании с бронхиальной астмой, аспириновой триадой, является серьезной медицинской и социальной проблемой, требующей взаимодействия специалистов на междисциплинарном уровне. Сочетание резистентных к лечению Th2-опосредованных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей встречается достаточно часто, и это, как правило, наиболее сложная для достижения контроля заболевания группа пациентов.

Пациенты, которые не достигают приемлемого уровня контроля полипозного риносинусита, несмотря на адекватно проводимое лечение, могут рассматриваться в качестве кандидатов для решения вопроса о применении таргетной биологической терапии.

Прецизионный отбор пациентов, соответствующих критериям Th2-воспаления, является решающим как в вопросе эффективности лечения, так и в вопросе экономической составляющей, когда дорогостоящее лечение получают именно те пациенты, которым оно адресовано.

Наиболее яркий клинический эффект наблюдался по таким признакам, как обоняние и носовое дыхание (в некоторых случаях после первой инъекции). Регресс полипов по данным компьютерной томографии и эндоскопического осмотра носил более пролонгированный во времени характер, такая же динамика наблюдалась по уровню общего IgE.

Феномен эозинофилии встречался у 20% пациентов, не оказывал негативного влияния на общий клинический эффект лечения и не сопровождался развитием каких-либо нежелательных клинических явлений.

Приверженность пациентов лечению с учетом особенностей организации и маршрутизации была наиболее высокой у пациентов в возрастной группе 35–50 лет, с тяжелыми формами полипозного риносинусита и аспириновой триады. Необходима дальнейшая работа по обобщению и статистическому анализу получаемых в ходе лечения данных.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bachert C. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1514–1519.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58 (Suppl 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
3. Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология.* 2017;25(1):54–59. Ryazantsev SV, Budkovskaya MA. Sovremennyy vzglyad na lechenie hronicheskogo polipoznogo rinosinusita. *Rossiyskaya rinologiya.* 2017;25(1):54–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>
4. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Развитие персонализированного подхода в лечении полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии.* 2022;87(3):40–45. Moiseeva YuP, Piskunov GZ. The development of a personalized approach in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik otorinolaringologii.* 2022;87(3):40–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20228703140>
5. Красильникова С.В., Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Туш Е.В., Большова Е.В., Ларин Р.А., Фролов П.А., Балаболкин И.И. Тимусный стромальный лимфопоэтин как предиктор формирования гипертрофических изменений слизистой оболочки носа у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2020;99(4):71–78.

- Krasil'nikova SV, Ovsyannikov DYU, Eliseeva TI, Tush EV, Bol'shova EV, Larin RA, Frolov PA, Balabolkin II. Thymic stromal lymphopoietin as a predictor of hypertrophic changes in the nasal mucosa in children with atopic bronchial asthma and allergic rhinitis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(4):71-78. (In Russ.).
6. Бойко Н.В., Лодочкина О.Е., Кит М.М., Кулешова В.Г., Недашковская Н.Г. Влияние реслизумаба на течение хронического риносинусита у больных с эозинофильной астмой. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):43-48. Boyko NV, Lodochkina OE, Kit MM, Kuleshova VG, Nedashkovskaya NG. Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma. *Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(2):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20218602143>
  7. Пискунов Г.З. Физиологическое и патофизиологическое обоснование функциональной риносинусохирургии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):23-28. Piskunov GZ. Physiological and pathophysiological substantiation of functional rhinosinusosurgery. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):23-28. (In Russ.).
  8. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(16):186-196. Kurbacheva OM, Dyneva ME, Il'ina NI. Dupilumab: osnovnye aspekty primeneniya pri T2-oposredovannyh zabollevaniyah. *Medical Council*. 2021;(16):186-196. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>
  9. Hopkins C. Ethical dilemmas associated with the introduction of biologic treatments in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2022;60(3):162-168. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.477>
  10. Karin J, Tim D, Gabriele H, Cardell L-O, Marit W, Claus B. Type 2 Inflammatory Shift in Chronic Rhinosinusitis During 2007-2018 in Belgium. *The Laryngoscope*. 2021;131:1408-1414. <https://doi.org/10.1002/lary.29128>
  11. Han J, Gross G, Mannent L, et al. Dupilumab Improves Sinus Opacification in All Sinuses in Patients With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): Results From the SINUS-24 Phase 3 Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2 Suppl):251. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.109>
  12. Guo CL, Liao B, Liu J-X, Pan L, Liu Z. Predicting difficult-to-treat chronic rhinosinusitis by noninvasive biological markers. *Rhinology*. 2021;59(1):81-90. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.103>
  13. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А. Патогенетический молекулярный механизм хронического полипозного риносинусита, ассоциированного с бронхиальной астмой. *Российская пульмонология*. 2021;31(1):7-19. Kurbacheva OM, Dyneva ME, Shilovsky IP, Savlevich EL, Kovchina VI, Nikolsky AA. Patogeneticheskij molekulyarnyj mekhanizm khronicheskogo polipoznogo rinosinusita, assotsirovannogo s bronkhial'noy astmoj. *Russian Pulmonology*. 2021;31(1):7-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19>
  14. Bachert C, Han JK, Desrosiers M. 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.
  15. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, Pavord ID, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Akinlade B, Eckert L, Chao J, Graham NMH, Teper A. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0702-4>
  16. Van der Lans RJL, van Spronsen E, Fokkens WJ, Reitsma S. Complete Remission of Severe Eosinophilic Otitis Media With Dupilumab: A Case Report. *Laryngoscope*. 2021;131(12):2649-2651. <https://doi.org/10.1002/lary.29730>

Поступила 29.08.2022

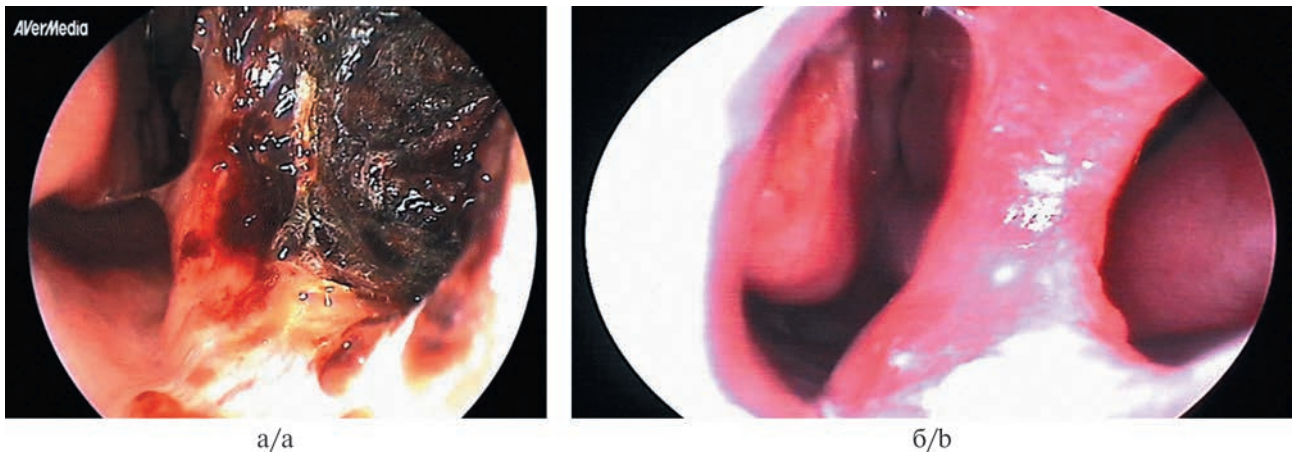
Received 29.08.2022

Принята к печати 26.12.2022

Accepted 26.12.2022



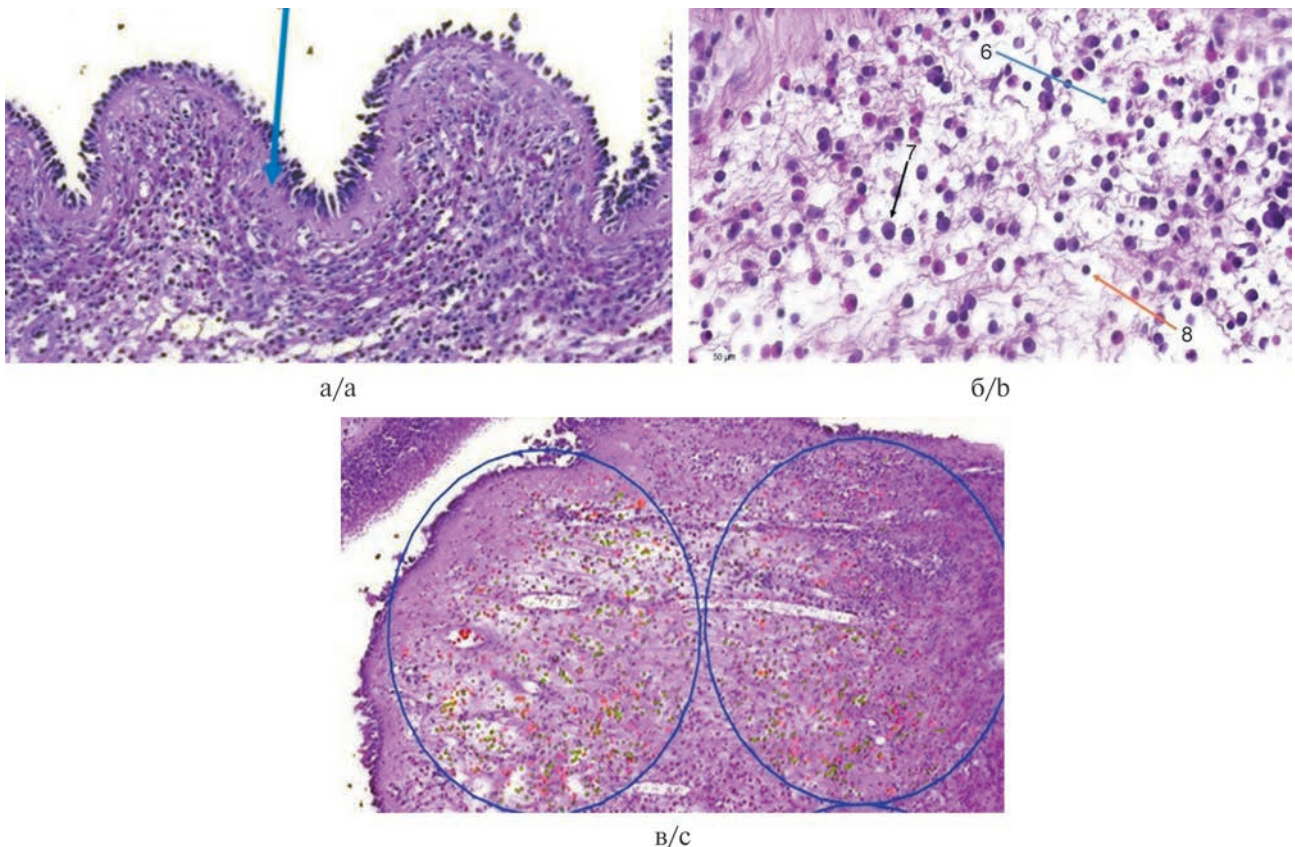
**К ст. С.А. Карпищенко и соавт. «Возможности дифференциальной диагностики хронических заболеваний полости носа после хирургического лечения и топической антибактериальной терапии»**



**Рис. 3.** Эндоскопический осмотр полости носа пациентки с диагнозом «перфорация перегородки полости носа». а — эндоскопическая картина полости носа до начала местной противовоспалительной терапии; б — эндоскопическая картина полости носа на фоне местной противовоспалительной и антибактериальной терапии (Полидекса с фенилэфрином).

**Fig. 3.** Endoscopic examination of the nasal cavity of a patient diagnosed with perforation of the nasal septum. а — endoscopic picture of the nasal cavity before the start of local anti-inflammatory therapy; б — endoscopic picture of the nasal cavity against the background of local anti-inflammatory and antibacterial therapy (Polydexa with phenylephrine).

**К ст. Р.А. Ларина и соавт. «Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения»**



**Рис. 4.** Патоморфологическое исследование операционных биоптатов. а — гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ . Синяя стрелка — базальная мембрана, утолщенная, ярко-эозинофильная; б — собственная пластинка слизистой оболочки. Эозинофилы (превалируют) (6), плазматические клетки (7) и лимфоциты (8); в — эозинофилы в собственной пластинке (посвечены зеленым),  $\times 400$  (объектив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ , диаметр поля зрения 22 мм).

**Fig. 4.** Pathomorphological examination of surgical biopsies. а — histological preparation. H&E staining,  $\times 100$ . The blue arrow is the basement membrane, thickened, brightly eosinophilic; б — the own plate of the mucous membrane. Eosinophils (prevail) (6), plasma cells (7) and lymphocytes (8); в — eosinophils in their own plate (highlighted in green),  $\times 400$  (lens  $\times 40$ , eyepiece  $\times 10$ , diameter of the field of view 22 mm).