

## Опыт применения дупилумаба в лечении хронического риносинусита с полипами

© Н.В. БОЙКО<sup>1</sup>, И.В. СТАГНИЕВА<sup>1</sup>, О.Е. ЛОДОЧКИНА<sup>1</sup>, Н.В. КУРБАТОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Южный федеральный университет» Минобрнауки России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

Хронический риносинусит (ХРС) с полипами является наиболее тяжелой формой воспалительных заболеваний околоносовых пазух, особенно в сочетании с коморбидной астмой. Новым направлением в персонализированном лечении тяжелых форм эозинофильного воспаления являются биологические препараты на основе гуманизированных моноклональных антител.

**Цель исследования.** Изучить эффективность таргетной терапии у больных с ХРС с полипами и коморбидной астмой.

**Материал и методы.** Обследованы 19 больных, отобранных для биологической терапии согласно международным критериям. Больные рандомно распределены в две группы. В 1-ю группу вошли 10 больных, получавших лечение дупилумабом. Дупилумаб вводили подкожно в дозе 300 мг каждые 2 нед в течение 24 нед. Во 2-ю группу вошли 9 больных, получавших лечение реслизумабом по поводу тяжелой эозинофильной астмы с коморбидным ХРС и полипами. Реслизумаб вводили внутривенно в дозе 3 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 4 нед в течение 24 нед. Эти больные составили группу сравнения. Оба препарата используются для лечения эозинофильного воспаления, но имеют различные биологические мишени.

**Результаты.** Сравнительный анализ динамики основных показателей, характеризующих клиническое течение ХРС с полипами и астмы (SNOT-22, контроль симптомов астмы по опроснику АСТ, результаты спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух по шкале Lund—Mackay), выявил положительную динамику у больных обеих групп, более выраженную у пациентов, получающих дупилумаб.

**Заключение.** Изменения, выявленные при спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух, характеризующиеся по шкале Lund—Mackay, результаты по SNOT-22 и АСТ являются наиболее демонстративными и могут быть использованы для оценки успешности лечения биологическими препаратами больных хроническим риносинуситом с полипами.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит с полипами, астма, дупилумаб, реслизумаб.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бойко Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1316-5061>

Стагниева И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2894-2062>

Лодочкина О.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-7401-0680>

Курбатова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2343-734X>

**Автор, ответственный за переписку:** Бойко Н.В. — e-mail: [nvboiko@gmail.com](mailto:nvboiko@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бойко Н.В., Стагниева И.В., Лодочкина О.Е., Курбатова Н.В. Опыт применения дупилумаба в лечении хронического риносинусита с полипами. *Вестник оториноларингологии*. 2022;88(4):46–53. <https://doi.org/10.17116/otorino20228804146>

## Experience with dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

© N.V. BOIKO<sup>1</sup>, I.V. STAGNIEVA<sup>1</sup>, O.E. LODOCHKINA<sup>1</sup>, N.V. KURBATOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

### ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis (CRS) with nasal polyps is the most severe form of inflammatory diseases of the paranasal sinuses, especially in combination with comorbid asthma. A new avenue for the personalized treatment of severe forms of eosinophilic inflammation are biologics based on humanized monoclonal antibodies.

**Objective.** To study the effectiveness of targeted therapy in patients with CRS with nasal polyps and comorbid asthma.

**Material and methods.** 19 patients selected for biological therapy according to international criteria were studied. The patients were randomly divided into 2 groups. The first group included 10 patients treated with dupilumab. Dupilumab was administered subcutaneously 300 mg every 2 weeks for 24 weeks. Group 2 included 9 patients treated with reslizumab for severe eosinophilic asthma with comorbid CRS with nasal polyps. Reslizumab was administered intravenously 3 mg/kg body weight once every 4 weeks for 24 weeks. These patients constituted the comparison group. Both drugs are used in treatment of eosinophilic inflammation but have different biological targets.

**Results.** Comparative analysis of the dynamics of the main indicators characterizing the clinical course of CRS with nasal polyps and asthma (SNOT-22, control of asthma symptoms — ACT, the results of SCT of the paranasal sinuses according to the Lund-Mackay score) revealed a positive trend in patients of both groups, more pronounced in patients receiving dupilumab.

**Conclusion.** Changes in CT of the paranasal sinuses, characterized by the Lund-Mackay score, the results of SNOT-22 and ACT are the most demonstrative and can be used to assess the results of treatment with biologics in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, dupilumab, reslizumab.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Boiko N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1316-5061>

Stagnieva I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2894-2062>

Lodochkina O.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7401-0680>

Kurbatova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2343-734X>

**Corresponding author:** Boiko N.V. — e-mail: [nvboiko@gmail.com](mailto:nvboiko@gmail.com)

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, Kurbatova NV. Experience with dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;88(4):46–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20228804146>

## Введение

Хронический риносинусит с полипами (в русскоязычной литературе — полипозный риносинусит, ПРС) — наиболее тяжелая форма хронического воспаления околоносовых пазух, характеризующаяся значительным снижением качества жизни больного [1, 2], которое оказывается ниже, чем у больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и паркинсонизмом [3]. ПРС часто проявляет рефрактерность к традиционному медикаментозному воздействию, и возникает необходимость в применении системной глюкокортикостероидной терапии и/или хирургического лечения. По данным различных авторов, от 46% до 79% больных ПРС имеют в анамнезе хотя бы одно эндоназальное эндоскопическое вмешательство [2, 4]. В раннем послеоперационном периоде у этих больных достигается хороший функциональный результат, но в подавляющем большинстве случаев он оказывается нестойким. Клинические признаки рецидива полипов определяются у 40% больных в течение 18 мес после операции, у 60% — в течение 7 лет и у 80% — в течение 12 лет [4, 5]. Особую проблему представляют больные с рекальцитрантными формами заболевания, подвергающиеся многократной хирургической ревизии. По данным систематического обзора С.А. Loftus и соавт., в эту группу попадает от 14% до 24% больных с ПРС [6].

Риск рецидива полипов значительно повышается при наличии коморбидной астмы [5, 7, 8]. Оба эти заболевания являются проявлением Th2-зависимого воспаления и характеризуются высоким уровнем общей и местной эозинофилии, повышенным содержанием в тканях интерлейкинов (IL) IL-4, IL-13, IL-5, а также IgE [9] и взаимно отягощают клиническое течение заболевания [10]. Наиболее тяжелое, неконтролируемое течение ПРС с высокой частотой рецидивов полипов наблюдается у больных с коморбидной аспириноиндуцированной астмой [11].

Новым направлением в персонализированном лечении тяжелых форм эозинофильного воспаления являются биологические препараты на основе гуманизированных моноклональных антител [12], которые изначально применяли для лечения атопического дерматита и астмы [13, 14]. Среди множества биологических препаратов для лечения ПРС в настоящее время одобрены три: дупилумаб, меполизумаб, омализумаб [15].

Применение дупилумаба при ПРС изучено в ряде многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируе-

мых исследований [16–18]. В то же время вопросы применения биологических препаратов в предоперационном периоде, после хирургического вмешательства или как альтернативы последнему, а также прогнозирование эффекта у конкретного пациента, идентификация маркеров эффективности должны быть изучены в дальнейшем [19–21].

Цель исследования — изучить эффективность таргетной терапии у больных ХРС с полипами и коморбидной астмой.

## Материал и методы

Мы наблюдали 19 больных с ПРС и коморбидной астмой. Исследование проведено на базе ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» (Ростов-на-Дону) в период с января 2019 г. по ноябрь 2022 г.

Отбор больных для биологической терапии проведен согласно критериям международного консенсуса EUFORA [20]: возраст старше 18 лет, наличие маркеров Th2-зависимого воспаления, хронического риносинусита с полипами и коморбидной астмы, потребность в системной кортикостероидной терапии на протяжении последних 2 лет, значительное ухудшение качества жизни, значительное снижение обоняния.

Больные, отобранные для проведения биологической терапии, рандомно разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 10 больных, получавших лечение дупилумабом. Дупилумаб вводили подкожно в дозе 300 мг каждые 2 нед в течение 24 нед. Во 2-ю группу вошли 9 больных, получавших на базе пульмонологического отделения реслизумаб по поводу тяжелой эозинофильной астмы. У всех 9 больных 2-й группы астма сочеталась с ПРС. Мы провели им дополнительные исследования по тому же протоколу, что и больным 1-й группы, и включили в группу сравнения. Реслизумаб вводили внутривенно в дозе 3 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 4 нед в течение 24 нед.

Реслизумаб не зарегистрирован для лечения ПРС, и его влияние на клиническое течение ПРС обычно исследуют у больных с тяжелой эозинофильной астмой и коморбидным хроническим риносинуситом с полипами [22, 23]. Наблюдение за больными с астмой и ПРС, получающими реслизумаб по поводу астмы, позволило S.F. Weinstein и соавт. [23] сделать вывод, что наличие полипов у больных с эозинофильной астмой позволяет прогнозировать более высокую эффективность при лечении реслизумабом, чем у больных с астмой без полипов.

Все больные продолжали базисную терапию, которую они получали до начала применения биологических препаратов (мометазона фуолат интраназально, противоастматические базисные препараты). Регистрацию показателей, характеризующих клиническое течение заболевания, проводили перед началом лечения и через 24 нед от начала лечения.

Всем больным выполняли эндоскопическое исследование полости носа с определением общего индекса полипов (TPS), спиральную компьютерную томографию (СКТ) околоносовых пазух, определение содержания эозинофилов в крови и эозинофильного катионного протеина (ЕСР), спирометрию с определением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Общий индекс полипов (TPS) оценивали в баллах по стандартной схеме: 0 — нет полипов; 1 — мелкие полипы в среднем носовом ходе, не выходящие за пределы нижнего края средней носовой раковины; 2 — полипы, выходящие за пределы нижнего края средней носовой раковины; 3 — крупные полипы, достигающие нижнего края нижней носовой раковины, или полипы, расположенные медиально от средней носовой раковины; 4 — крупные обтурирующие полипы. Индекс TPS вычисляли как сумму индексов обеих половин носа. Эффект от применения биологической терапии оценивался как положительный при уменьшении индекса TPS на 1–2 балла и больше [24].

Состояние околоносовых пазух и остиомеатального комплекса на СКТ оценивали по шкале Lund—Mackay. Уровень системной эозинофилии определяли по содержанию клеток в 1 мкл. Содержание клеток рассчитывали по формуле: количество лейкоцитов  $10^9 \times$  количество эозинофилов в процентах  $\times 10$ .

Помимо объективных показателей для отслеживания динамики использовали тест SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22), включающий оценку больным основных симптомов патологии носа и околоносовых пазух, психологических симптомов и качества сна, и опросник по контролю симптомов астмы АСТ (Asthma Control Test). Улучшение по тесту SNOT-22 считали значимым при его изменении на 8,9 балла и более [24].

Результаты исследования обрабатывали с помощью статистического модуля пакета MatLab с использованием критериев Колмогорова—Смирнова для оценки нормальности распределения, Стьюдента — для оценки эффекта воздействия на показатели выборки, а также гистограммы абсолютных частот — для визуализации выборочных распределений [25].

## Результаты и обсуждение

В 1-ю группу включены 10 больных в возрасте от 28 до 69 лет: 7 женщин и 3 мужчин. Продолжительность заболевания была от 6 до 29 лет, причем у 8 больных дебют астмы предшествовал появлению полипов, 2 человека отметили одновременное появление затруднения носового дыхания и приступов астмы. В прошлом 7 больных подвергались хирургическому вмешательству по поводу ПРС от 2 до 5 раз. Перед началом лечения дупилумабом проведен осмотр полости носа с помощью эндоскопа. Полипы в полости носа обнаружены у всех пациентов, индекс TPS составил от 2 до 8. На СКТ околоносовых пазух обнаружены изменения всех пазух с оценкой по шкале Lund—Mackay от 12 до 24.

Во 2-ю группу включены 9 больных в возрасте от 29 до 58 лет: 6 женщин и 3 мужчин. Продолжительность заболевания была от 2 до 17 лет. Хирургические вмешательства по поводу ПРС в анамнезе были у 6 больных (от 1 до 6 раз). Полипы в полости носа обнаружены у 8 пациентов (один больной подвергнут полипотомии носа за 1,5 мес до начала лечения), индекс TPS составил от 2 до 6. На СКТ околоносовых пазух обнаружены изменения всех пазух с оценкой по шкале Lund—Mackay от 11 до 20.

По истечении 24 нед от начала лечения заметное субъективное улучшение в отношении обоих заболеваний отметили все 10 (100%) больных 1-й группы и 7 (78%) из 9 больных 2-й группы. Клиническое улучшение характеризовалось уменьшением заложенности носа, нормализацией сна, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением потребности в применении системных кортикостероидов или отказом от них.

Анализ результатов исследования больных проведен с помощью критерия Стьюдента ( $t$ -критерия) для зависимых (парных) выборок. В рамках критерия проверяется нулевая гипотеза, которая формулирует отсутствие эффекта. Статистическая модель этого критерия требует прежде убедиться в нормальности распределения изучаемой разности. Свойство нормальности выборки инвариантно относительно линейных преобразований, поэтому мы воспользовались стандартизацией, чтобы применить критерий Колмогорова—Смирнова. В табл. 1 приведены величины критериальных статистик  $KS_{stat}$  этого критерия и вероятностей их появления  $P_{KS_{stat}}$ ; значения вероятностей таблицы указывают, что критериальные статистики не попадают в значимую область, то есть все значения  $P_{KS_{stat}} < 0,975$  и нулевая гипотеза критерия Колмогорова—Смирнова о нормальности распределения не отвергается, выборка разности показателей распределена нормально.

Таблица критериальных статистик Стьюдента  $t_{stat}$  и ее вероятностей  $P_{t_{stat}}$ , полученная для разностей выборок показателей, до и после лечения не приводится, так как все результаты  $P_{t_{stat}}$  попадают в значимую область,  $P_{t_{stat}} > 0,975$  и нулевая гипотеза об отсутствии эффекта отвергается.

Анализ статистической значимости различий основных анализируемых показателей проведен с использованием критерия Стьюдента (табл. 2, 3).

Средние показатели проанализированы с помощью  $t$ -критерия для одной выборки с нулевой гипотезой о том, что выборка принадлежит генеральной совокупности с проверяемым выборочным средним; данные табл. 2, 3 подтверждают справедливость гипотезы, а доверительные интервалы включают в себе эти значения. Таким обра-

Таблица 1. Значения критерия Колмогорова—Смирнова  
Table 1. Kolmogorov-Smirnov criterion values

Параметр оценки	$KS_{stat}$	$p$
Больные 1-й группы		
Lund-Mackay score	0,167	0,900
ACT	0,200	0,749
SNOT-22	0,142	0,972
Больные 2-й группы		
Lund-Mackay score	0,151	0,968
ACT	0,174	0,907
SNOT-22	0,203	0,784

**Таблица 2.** Средние значения показателей (mean) и доверительные интервалы (CI) по критерию Стьюдента больных 1-й группы (получавших дупилумаб)**Table 2.** Average values of indicators (mean) and confidence intervals (CI) according to the Student's criterion of group 1 patients (receiving dupilumab)

Параметр оценки	До лечения		После 24 нед лечения	
	Mean	CI	Mean	CI
Lund-Mackay score	20,3	[17,21; 23,39]	7,3*	[3,73; 10,87]
АСТ	8,4	[5,99; 10,81]	23,4*	[21,16; 25,64]
SNOT-22	81	[70,99; 91,02]	20,8*	[8,47; 33,13]

Примечание. \* — статистически значимые различия показателей через 24 нед лечения дупилумабом по сравнению с исходными значениями.

**Таблица 3.** Средние значения показателей (mean) и доверительные интервалы (CI) по критерию Стьюдента больных 2-й группы (получавших реслизумаб)**Table 3.** Average values of indicators (mean) and confidence intervals (CI) according to the Student's criterion of patients of group 2 (treated reslizumab)

Параметр оценки	До лечения		После 24 нед лечения	
	Mean	CI	Mean	CI
Lund-Mackay score	13,11	[7,57; 18,65]	9,78*	[3,48; 16,08]
АСТ	7,89	[5,39; 10,39]	18,56*	[13,85; 23,26]
SNOT-22	68,56	[55,21; 81,90]	41*	[22,58; 59,42]

Примечание. \* — статистически значимые различия показателей через 24 нед лечения реслизумабом по сравнению с исходными значениями.

зом, доказана правомерность всех этапов статистического анализа.

Ограниченность выборки пациентов, получивших лечение, в рассматриваемом исследовании не является проблемой, поскольку здесь регистрируются статистически устойчивые результаты. Для наглядности предлагаем рассмотреть эмпирическое распределение абсолютных частот (гистограмм) при лечении дупилумабом и реслизумабом относительно серии показателей (Lund-Mackay score, АСТ, SNOT-22) до и после 24-недельного курса лечения.

Анализ результатов SNOT-22 и АСТ подтвердил наличие статистически значимого улучшения у больных обеих групп, но более выраженный эффект отмечен у пациентов 1-й группы. Результаты статистической обработки этих показателей приведены в табл. 2, 3. Следует отметить, что показатели ОФВ1 после 24 нед лечения в индивидуальной оценке улучшились у каждого больного, но статистически значимое улучшение в группах не зарегистрировано.

Самым демонстративным для оценки результатов показателем, на наш взгляд, явился индекс Lund—Mackay, поскольку он не зависел от хирургических вмешательств в полости носа и сроков их выполнения. У больных 1-й группы отмечено статистически значимое улучшение по этому показателю, в то время как у больных 2-й группы не зарегистрированы статистически значимые изменения, хотя у 6 больных индекс Lund—Mackay уменьшился в среднем на 7 баллов, у 2 — остался без изменений, а у 1 — увеличился на 4 балла.

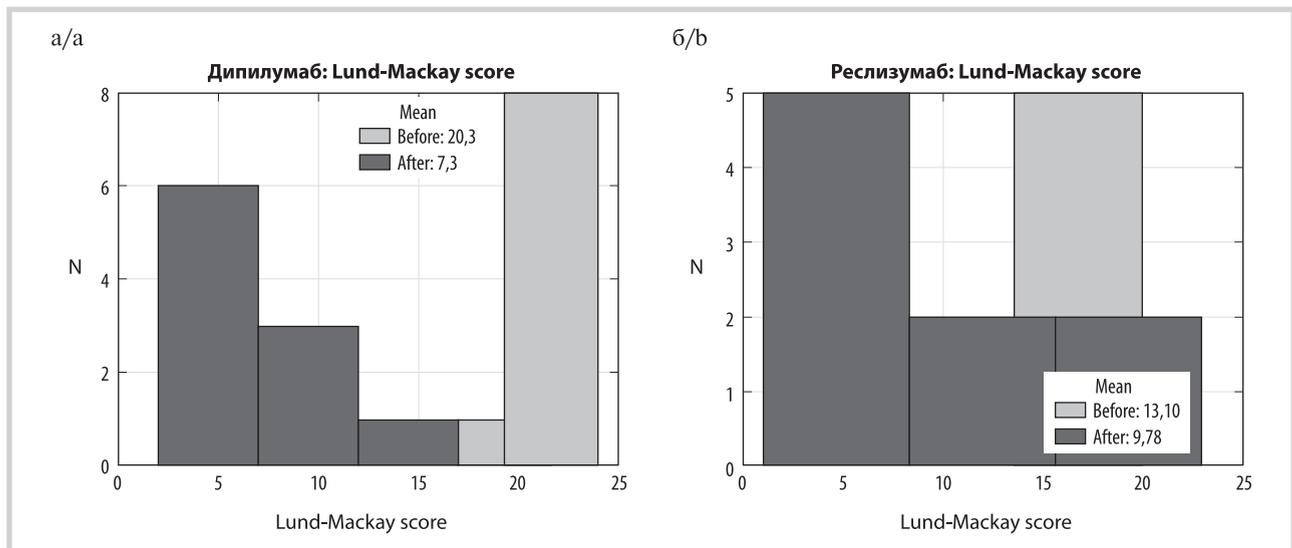
На рис. 1—3 представлено сравнение показателей Lund—Mackay, АСТ, SNOT-22 до лечения (светло-серая гистограмма) и после лечения (темно-серая гистограмма) при использовании дупилумаба (рис. 1, а) и реслизумаба (рис. 1, б); по оси  $x$  — величина регистрируемых показателей, все результаты разделены на три группы, а по оси  $y$  — количество пациентов, попавших в группу; в рамках указаны величины средних показателей, отслеживаемых до и по-

сле лечения. Изменения TPS оказались неоднородными: у 7 больных 1-й группы — уменьшение на 2 балла и более, у 3 больных — на 1 балл; у 4 больных 2-й группы — уменьшение на 2 балла и более, у 2 — на 1 балл, у 1 — без изменений, у 2 больных показатель вырос, что свидетельствует об отрицательной динамике.

Индекс Lund—Mackay более объективно характеризует изменения слизистой оболочки по сравнению с индексом TPS. Больные начинали лечение с разным количеством хирургических вмешательств по поводу ПРС в анамнезе, в разные сроки после этих вмешательств, и объем этих вмешательств варьировал от полипотомии носа до эндоназальной эндоскопической полисинусотомии, но даже в тех случаях, когда полипы в полости носа были небольших размеров, изменения в пазухах оставались значительными.

Особый интерес представляет динамика биомаркеров эозинофильного воспаления. У всех пациентов 2-й группы, получающих реслизумаб, отмечалось значительное снижение эозинофилии крови уже после первого введения препарата и низкий уровень эозинофилов сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Такая реакция объясняется механизмом действия препарата: реслизумаб специфически связывается с IL-5, вызывая ограничение дифференцировки, хемотаксиса, активации и выживаемости эозинофилов [26].

Дупилумаб имеет другие биологические мишени. Он является гуманизированным моноклональным антителом IgG4, которое ингибирует передачу сигналов ключевых драйверов Th2-зависимого воспаления (IL-4 и IL-13) путем специфического связывания с IL-4R $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, что влечет за собой ограничение активации клеточного компонента эозинофильного воспаления и продукции цитокинов, IgE и основных медиаторов воспаления: гистамина, эйкозаноидов, лейкотриенов, хемокинов и цитокинов, включая эотаксин/CCL11, TARC/CCL17 [25]. У больных 1-й группы

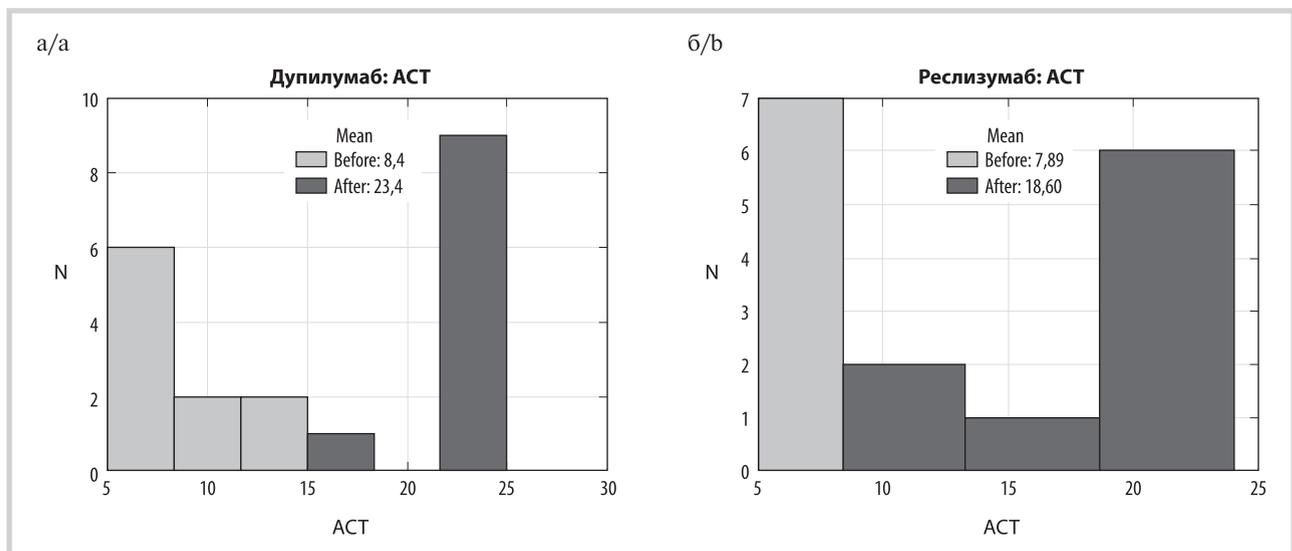


**Рис. 1. Динамика изменения показателя Lund—Маккау от исходного уровня до 24-й недели лечения.**

а — лечение дупилумабом; б — лечение реслизумабом. Легенда содержит средние значения двух групп до и после лечения (Mean). Значения показателя Lund—Маккау до и после лечения дупилумабом не пересекаются (а), за исключением одного пациента. Это означает, что практически все больные откликнулись по показателю Lund—Маккау на лечение препаратом — в отличие от получавших реслизумаб (б).

**Fig. 1. Lund-Mackay scores change from baseline to week 24 with dupilumab (Fig. 1, a) and reslizumab (Fig. 1, b).**

The legend contains the mean — average values of the two groups before and after the treatment. Lund-Mackay score values before and after treatment with dupilumab do not overlap, with the exception of one patient. This means that almost all patients responded to treatment with dupilumab, unlike those receiving reslizumab (Fig. 1, b).



**Рис. 2. Динамика изменения показателя АСТ от исходного уровня до 24-й недели лечения.**

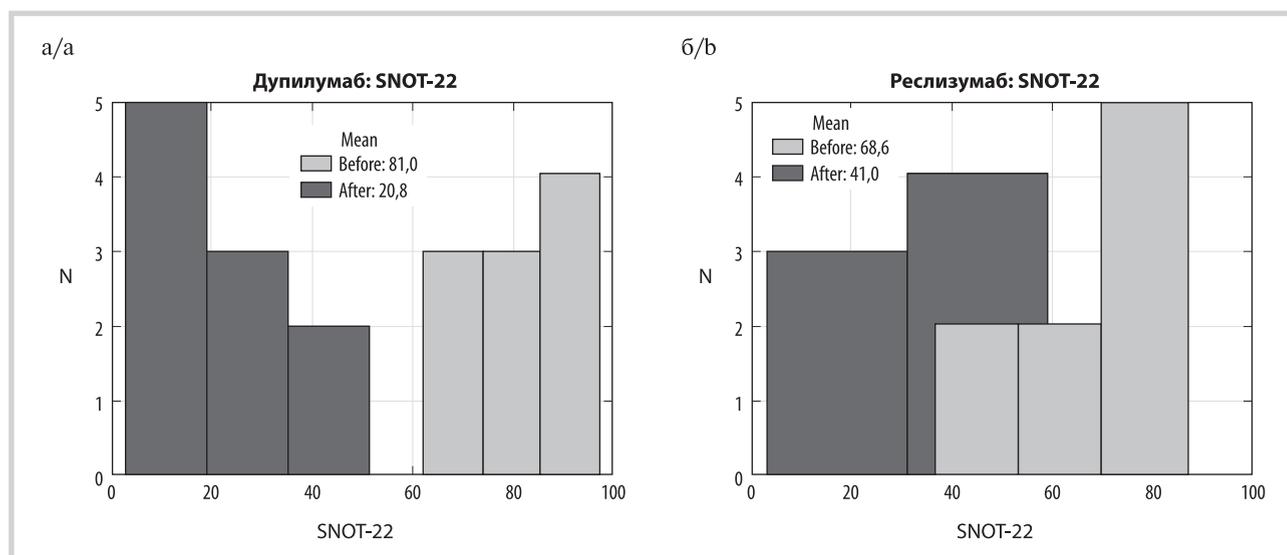
а — лечение дупилумабом; б — лечение реслизумабом. Легенда содержит средние значения двух групп до и после лечения (Mean). Терапия дупилумабом по показателю АСТ на гистограмме (а) демонстрирует две непересекающиеся, но соседствующие по величинам группы. Это означает, что лечение дает заметный ответ по показателю АСТ у всех пациентов. В случае с реслизумабом (б) картина схожа с предыдущей (рис. 1, б) по показателю Lund—Маккау.

**Fig. 2. ACT scores change from baseline to week 24 with dupilumab (Fig. 2, a) and reslizumab (Fig. 2, b).**

The legend contains the mean — average values of the two groups before and after the treatment. Dupilumab therapy in accordance with the ACT indicator on the histogram (Fig. 2, a) demonstrates two disjoint, but adjacent in values groups. This result shows that treatment provides a meaningful response in all patients. In the case of reslizumab (Fig. 2, b) the picture is similar to the previous one (Fig. 1, b), according to Lund-Mackay score.

на фоне лечения дупилумабом зафиксировано увеличение количества эозинофилов в крови. Это согласуется с гипотезой о том, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани, ингибируя выработку эотаксина, опосредованную IL-4 и IL-13, что подтверждается наблюдаемым снижением концентраций эотаксина-3 в сыворотке и в органе-мишени, но не тормозит продукцию эозинофилов или их выход из костного мозга [16, 27].

дованную IL-4 и IL-13, что подтверждается наблюдаемым снижением концентраций эотаксина-3 в сыворотке и в органе-мишени, но не тормозит продукцию эозинофилов или их выход из костного мозга [16, 27].



**Рис. 3. Динамика изменения показателя SNOT-22 от исходного уровня до 24-й недели лечения.**

а — лечение дупилумабом; б — лечение реслизумабом. Легенда содержит средние значения двух групп до и после лечения (Mean). Объяснения легенды приводятся в тексте. При лечении дупилумабом существенно улучшаются значения показателя SNOT-22, даже для малой выборки; распределения двух групп не пересекаются и имеют существенно различающиеся средние показатели. Показатель SNOT-22 слабо реагирует на лечение реслизумабом, о чем свидетельствует наличие области пересечения гистограмм до и после лечения (б).

**Fig. 3. SNOT-22 scores change from baseline to week 24 with dupilumab (Fig. 3, a) and reslizumab (Fig. 3, b).**

The legend contains the mean — average values of the two groups before and after the treatment. During the treatment with dupilumab, SNOT-22 score significantly improves, even for a small sample; the distributions of both groups do not overlap and have very different averages. SNOT-22 score responds poorly to reslizumab treatment in all patients, as evidenced by the presence of an area of intersection of histograms before and after the treatment (Fig. 3, b).

Таким образом, мы отметили положительный эффект при применении биологических препаратов как при субъективной оценке больных с ПРС и коморбидной астмой (по результатам опросников SNOT-22 и АСТ), так и по динамике показателей клинического исследования. Результаты лечения с применением дупилумаба оказались более стабильными и выраженными.

## Выводы

1. При лечении дупилумабом достигнуто уменьшение выраженности клинических симптомов у всех больных хроническим риносинуситом с полипами и коморбидной астмой — в отличие от больных, получа-

вших реслизумаб, у которых терапевтический эффект достигнут в 78% случаев.

2. При лечении дупилумабом улучшение показателей, характеризующих тяжесть заболевания, более значимо, чем при использовании реслизумаба.
3. Изменения по данным спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух по шкале Lund—Maskau, результаты SNOT-22 и АСТ являются наиболее демонстративными и могут быть использованы для оценки успешности лечения биологическими препаратами больных хроническим риносинуситом с полипами.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ким И.А., Носуля Е.В., Рагимова Д.Р. Особенности приверженности лечению больных хроническим риносинуситом с полипами носа. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(1):81-86. Kim IA, Nosulya EV, Ragimova DR. Features of adherence to treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik otorinolaringologii*. 2022;87(1):81-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20228701181>
2. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, L. Mannent L, Tomassen P, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Foerster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Ziaber A, Holtappels G, De Ruyck GN, van Drunen C, Mullol J, Hellings PW, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund VJ, Fokkens WJ, Bachert C. The global allergy and asthma European network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019;57(1):32-42. <https://doi.org/10.4193/rhin17.255>
3. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2672-2678. <https://doi.org/10.1002/lary.21847>
4. De Conde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127(3):550-555. <https://doi.org/10.1002/lary.26391>

5. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, Dejonckheere S, Van Zele T, Holtappels G, Bachert C, Gevaert P. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clinical and Translational Allergy*. 2019;9(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0269-4>
6. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, Schlosser RJ. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2020;10(2):199-207. <https://doi.org/10.1002/alr.22487>
7. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald PJ. Outcomes of modified endoscopic Lothrop in aspirin-exacerbated respiratory disease with nasal polyposis. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2016;6(8):820-825. <https://doi.org/10.1002/alr.21739>
8. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2018;8(11):1218-1225. <https://doi.org/10.1002/alr.22214>
9. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Förster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Ziaber A, Holtappels G, De Ruycck N, Wang X, Van Drunen C, Mullol J, Hellings P, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund V, Zhang L, Fokkens W, Bachert C. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1449-1456.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>
10. Bachert C, Marple B, Hosemann W, Cavaliere C, Wen W, Zhang N. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2020;8(5):1514-1519. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.007>
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gaborry L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Maticardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawachi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouennoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafolleanu CC, Seariyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Snidvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratnanich S, Tran T, Urbancic J, Valiulus A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lussen A, Witterick I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
12. De Filippo M, Votto M, Licari A, Pagella F, Benazzo M, Ciprandi G, Marseglia GL. Novel therapeutic approaches targeting endotypes of severe airway disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021;15(10):1303-1316. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1937132>
13. Blauvelt A, Gooderham M, Foley P, Griffiths CEM, Cather JC, de Bruin-Weller M, Zhu X, Akinlade B, Graham NMH, Pirozzi G, Shumel B. P67: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *International Medical Journal*. 2017;47:25. [https://doi.org/10.1111/imj.67\\_13578](https://doi.org/10.1111/imj.67_13578)
14. 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. *Advances in Therapy*. 2018;35(5):737-748. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0702-4>
15. Koski RR, Hill L, Taavola K. Efficacy and safety of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Pharmacy and Technology*. 2022;38(5):289-296. <https://doi.org/10.1177/87551225221105749>
16. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TN, Cervin AU, Maspero JF, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens W, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannet LP. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)
17. Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, Maspero JF, Gevaert P, Zhang M, Mao X, Khan AH, Kamat S, Patel N, Graham NMH. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2021;126(5):584-592. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.012>
18. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, Lee SE, Msihid J, BChir AR MB, Rowe P, Amin N, Deniz Y, Ortiz B, Mannet LP, Rout R. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2021;11(7):1087-1101. <https://doi.org/10.1002/alr.22780>
19. Бойко Н.В., Стагниева И.В., Лодочкина О.Е., Киселев В.В., Быкова В.В. Эффективность реслизумаба в лечении астмы и коморбидного хронического риносинусита с полипами. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(6):22-27. Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, Kiselev VV, Bykova VV. Efficacy of reslizumab in the treatment of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with polyps. *Vestnik sovremennoj klinicheskoi meditsiny*. 2021;14(6):22-27. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(6\).22-27](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(6).22-27)
20. Fokkens WJ, Lund V, C. Bachert C, Mullol J, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer L, Desrosiers M, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Mariën G, Pugin B, Senior B, Seys SF, Hellings PW. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312-2319. <https://doi.org/10.1111/all.13875>

21. Kim J, Naclerio R. Therapeutic Potential of Dupilumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evidence to Date. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:31–37.
22. 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. Boiko 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>
23. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, Korn S, McDonald M, Garin M, Bateman ED, Hoyte FCL, Germinaro M. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(2):589–596.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.021>
24. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22 — item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology*. 2009;34(5):447–454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x>
25. Курбатова Н.В. *Пакет STATISTICA, анализ данных и выявление закономерностей*. ЦББП; 2002. Kurbatova NV. *Paket STATISTICA, analiz dannykh i vyuyavlenie zakonornostei*. TsVVR; 2002. (In Russ.).
26. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(2):167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.01.013>
27. Kariyawasam H, James LK, Gane SB. Dupilumab: Clinical Efficacy of Blocking IL-4/IL-13 Signalling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:1757–1769. <https://doi.org/10.2147/dddt.s243053>

Поступила 04.01.2023

Received 04.01.2023

Принята к печати 11.04.2023

Accepted 11.04.2023