



Перспективы применения биологической терапии при полипозном риносинусите и других T_2 -ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях

М.А. Будковая, к.м.н., С.В. Рязанцев, д.м.н., проф.,
В.В. Дворянчиков, д.м.н., проф., С.А. Реброва, Г.С. Мальцева, д.м.н.

Адрес для переписки: Марина Александровна Будковая, marina-laptijova@yandex.ru

Для цитирования: Будковая М.А., Рязанцев С.В., Дворянчиков В.В. и др. Перспективы применения биологической терапии при полипозном риносинусите и других T_2 -ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 18. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-18-16-20

В настоящее время вопрос о роли аллергии в развитии и рецидивировании полипозного риносинусита (ПРС) остается открытым. В ряде исследований установлено, что у пациентов с рецидивом полипозного процесса после хирургического лечения часто выявляется выраженная локальная продукция иммуноглобулина (Ig) E. Исходя из этого, можно предположить, что локальная продукция IgE служит потенциальным предиктором развития хронического воспаления. ПРС в сочетании с бронхиальной астмой – одно из самых неблагоприятных патологических состояний в отношении прогноза эффективности лечения и достижения стойкой, а также контролируемой ремиссии. Внедрение биологической терапии в клиническую практику открыло новые перспективы лечения T_2 -ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. На сегодняшний день биопрепарат омализумаб (Ксолар) является единственным зарегистрированным лекарственным средством, содержащим антитела к IgE. В России и за рубежом Ксолар зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат для подкожного введения при среднетяжелой и тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астме и хронической идиопатической крапивнице. В оториноларингологии особый интерес представляет изучение влияния ингибирующего воздействия омализумаба на свободный IgE у пациентов с ПРС. В ряде исследований получены обнадеживающие результаты в отношении снижения степени выраженности основных назальных симптомов и улучшения пневматизации околоносовых пазух у больных ПРС в сочетании с коморбидной астмой. Однако зарегистрированные данные основаны на небольшом количестве наблюдений и требуют дальнейшего более детального изучения для формирования достаточной доказательной базы.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, биологическая терапия, бронхиальная астма, омализумаб, иммуноглобулин E

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении полипозного риносинусита (ПРС), эпидемиологические и клинические исследования показывают, что полный контроль над данным заболеванием отсутствует. Такая ситуация

обусловлена прежде всего полиэтиологической природой полипозного процесса [1–6].

Современные взгляды на патогенетические механизмы развития ПРС основаны на ряде теорий различной степени доказательности. В каждой выдвигаемой



концепции представлены эндогенные и/или экзогенные агенты, взаимодействие которых с индивидуумом при неблагоприятных условиях и наличии определенных биологических дефектов в организме приводит к запуску патологических воспалительных реакций на уровне слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, а также может способствовать развитию тяжелой системной патологии респираторного тракта впоследствии [3]. Среди существующих теорий патогенеза ПРС дискутабельной остается теория об участии IgE-зависимой аллергической реакции [2].

За последние 20 лет было опубликовано много работ, подтверждающих непосредственное влияние аллергии на течение ПРС и его тяжесть. Выраженная локальная продукция IgE рассматривается в качестве потенциального предиктора хронического воспаления, запускающего непрерывную активацию тучных клеток [7, 8]. Установлено, что частота атопии у пациентов с хроническим риносинуситом без полипов и с полипами примерно одинакова. При этом данный показатель колеблется в пределах 50–80% и превышает аналогичный показатель в общей популяции [9]. Однако роль аллергии в развитии ПРС до конца неясна. Обычно аллергия рассматривается в качестве предрасполагающего фактора.

Как показали результаты долгосрочного когортного исследования, рецидивы полипозного процесса и необходимость повторных операций у пациентов, ранее перенесших функциональное эндоскопическое вмешательство, наблюдаются в течение последующих 12 лет, чаще при наличии аллергической сенсибилизации, повышении уровня местного интерлейкина (ИЛ) 5 и продукции IgE [10].

Сообщается также, что на долю рецидива ПРС у пациентов с выраженной эозинофильной инфильтрацией тканей и секрета респираторной системы в трехлетний период наблюдения после перенесенного оперативного лечения по поводу ПРС приходится около 50% [11].

На основании результатов серии кластерных анализов выделены различные воспалительные эндотипы ПРС. Среди них определены четыре кластера, первый из которых соответствует T2-эндотипу, характеризующемуся наличием эозинофильного воспаления дыхательных путей, обусловленного повышенным уровнем по сравнению со здоровой популяцией цитокинов 2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-5 и/или ИЛ-13) и циркулирующим и/или локальным IgE. В данном кластере зафиксирована самая высокая частота рецидива ПРС, сопутствующей бронхиальной астмы (БА) и атопии [12, 13].

Кластеризация с учетом иммунных маркеров выявила наличие отдельных подгрупп пациентов с ПРС с самым высоким распространением БА в сочетании с высокой концентрацией IgE в тканях и экспрессией специфичного для энтеротоксина *Staphylococcus aureus* IgE [14].

В настоящее время БА считается одним из наиболее прогностически значимых T₂-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний у пациентов с ПРС. С одной стороны, это обусловлено высокой частотой встречаемости полипозного процесса у больных указанной бронхолегочной патологией (10–30% при легкой форме БА, до 70–90% при тяжелой) и общностью основных патофизиологических механизмов, лежащих в основе данных заболеваний. С другой стороны, у больных ПРС с коморбидным состоянием в виде БА нередко регистрируются неудовлетворительные результаты стандартного консервативного и/или хирургического лечения с рецидивом полипоза в короткие сроки. В ряде случаев наблюдается необоснованно высокая потребность в системных глюкокортикостероидах (ГКС), которые тем не менее не позволяют достигать полного контроля над бронхолегочной патологией и создают риск развития серьезных побочных эффектов [15, 16].

Таким образом, поиск кардинально новых и безопасных методов лечения больных ПРС в сочетании с T₂-ассоциированной иммуноопосредованной БА или атопией крайне актуален. Причем это касается не только направления «оториноларингология», но и практического здравоохранения в целом.

Свыше 15 лет ученые всего мира активно изучают эффективность биологической терапии в различных сферах медицины [17]. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено несколько биопрепаратов, избирательно воздействующих на медиаторы воспаления 2-го типа. При этом данные препараты различаются механизмом действия, доказательной базой, а также спектром применения в клинической практике.

В соответствии с последними зарубежными рекомендательными документами по лечению хронического полипозного риносинусита EUFOREA-2019 (The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases) и EPOS-2020 (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), основные критерии для назначения биологической тера-

Таблица 1. Критерии стратификации пациентов с двусторонним хроническим полипозным риносинуситом для назначения биопрепаратов в соответствии с EUFOREA-2019 и EPOS-2020

Критерии	Комментарии
Доказательство наличия T ₂ -воспаления	Эозинофилы в слизистой оболочке (≥ 10 в поле зрения, $\times 400$), или эозинофилы периферической крови > 250 кл/мкл, или общий IgE > 100 МЕ/мл
Необходимость назначения системных глюкокортикостероидов	≥ 2 курсов в прошедшем году или длительный курс (> 3 месяцев) низких доз системных глюкокортикостероидов
Значимое влияние на качество жизни	Согласно данным опросника SNOT22 ≥ 40
Значимое снижение обоняния	Аносмия по данным тестирования (однако показатель, выраженный в баллах, зависит от применяемого теста)
Диагноз коморбидной астмы	Астма, требующая регулярного применения ингаляционных глюкокортикостероидов



пии при неконтролируемом, тяжелом ПРС различны у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство и имеющих рецидив полипозного процесса, и больных без оперативного лечения в анамнезе [1, 15]. Основные показатели стратификации пациентов для назначения биопрепаратов представлены в табл. 1. Биологическая терапия рекомендована тем, кто ранее перенес эндоскопическую риносинусхирургию по поводу двустороннего ПРС, при наличии любых трех критериев. При отсутствии в анамнезе оперативного лечения необходимо наличие как минимум четырех условий из перечисленных.

Единственным зарегистрированным биопрепаратом, содержащим антитела к IgE, является препарат омализумаб. Он получен на основе рекомбинантной ДНК и представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к FcεRI (Cε3)-связывающему домену человеческих IgE, которые селективно уменьшают свободный IgE, снижая регуляцию высокоаффинных IgE-рецепторов и ограничивая дегрануляцию тучных клеток, минимизируя высвобождение медиаторов во всем аллергическом воспалительном каскаде [18]. Препарат выпускается под торговым названием Ксолар (Новартис Фарма) в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения.

В качестве инъекционного рецептурного лекарства омализумаб одобрен для лечения умеренной или тяжелой персистирующей аллергической астмы более чем в 90 странах, включая США, с 2003 г. В России биопрепарат Ксолар зарегистрирован с 2007 г. За это время как в рамках клинических исследований, так и в условиях практической медицины профиль эффективности и безопасности данного моноклонального антитела хорошо изучен. Это позволяет успешно использовать его при среднетяжелой и тяжелой персистирующей атопической БА, симптомы которой недостаточно контролируются на фоне применения ГКС у пациентов в возрасте старше шести лет, а также при хронической идиопатической крапивнице, резистентной к терапии блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов, у взрослых и детей с 12 лет. Селективное ингибирующее воздействие на медиаторы T2-воспаления способствует снижению частоты тяжелых обострений БА и потребности в ГКС, а также частоты возникновения воспалительных симптомов при хронической идиопатической крапивнице [19]. Препарат назначается на основании анализа исходной концентрации IgE и массы тела пациента с использованием специально разработанных схем по подбору режима дозирования. Пример расчета представлен в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Расчет дозы препарата Ксолар (мг) для подкожного введения каждые четыре недели

Исходный уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг									
	> 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	–
> 300–400	225	225	300	450	450	450	600	600	–	–
> 400–500	225	300	450	450	600	600	–	–	–	–
> 500–600	300	300	450	600	600	–	Применяется один раз в две недели			
> 600–700	300	–	450	600	–	–				

Таблица 3. Расчет дозы препарата Ксолар (мг) для подкожного введения каждые две недели

Исходный уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг										
	> 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150	> 150–200
≥ 30–100	–	Применяется один раз в четыре недели								–	225
> 100–200	–	–								–	375
> 200–300	–	–	–	–	–	–	–	–	375	525	
> 300–400	–	–	–	–	–	–	–	450	525	–	
> 400–500	–	–	–	–	–	375	375	525	600	–	
> 500–600	–	–	–	–	375	450	450	600	–	–	
> 600–700	225	–	–	375	450	450	525	–	–	–	
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600	–	–	
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600	–	–	–	
> 900–1000	225	300	375	450	525	600	Не применяется				
> 1000–1100	225	300	375	450	600	–	–				
> 1100–1200	300	300	450	525	600	–					
> 1200–1300	300	375	450	525	–	–					
> 1300–1500	300	375	525	600	–	–					



Оптимальная продолжительность терапии препаратом Ксолар неизвестна. Между тем отдаленные результаты эффективности биологической терапии с использованием омализумаба в течение шести лет при тяжелой БА показали отсутствие обострений астмы на протяжении четырех лет после отмены препарата [20].

С 2020 г. Минздравом России одобрена возможность самостоятельного применения Ксолара в предварительно заполненном шприце пациентами или лицами, осуществляющими за ними уход, без посещения медицинского учреждения. Это упрощает процесс получения медицинской помощи выше перечисленными категориями пациентов, что крайне актуально в условиях пандемии COVID-19. Однако введение биопрепарата в домашних условиях выполняется по назначенной врачом схеме, начиная с четвертой дозы, после обучения правильной технике подкожной инъекции и распознаванию ранних признаков тяжелых аллергических реакций. Ранее самостоятельное применение Ксолара пациентами или лицами, осуществляющими за ними уход, было одобрено в Евросоюзе, Исландии, Норвегии и Лихтенштейне по итогам исследований, результаты которых показали, что надлежащим образом обученные пациенты могут безопасно самостоятельно вводить данный препарат.

Особый интерес представляет воздействие омализумаба на отдельные пути активации воспалительного процесса при ПРС. Установленное в ряде исследований локальное повышение уровня IgE у пациентов с рецидивом полипозного процесса позволяет предположить наличие потенциальных точек патогенетического воздействия Ксолара на один из механизмов формирования полипов.

В двух последних рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях зафиксировано положительное влияние подкожного введения биопрепарата Ксолар в отношении не только стабилизации течения бронхолегочной патологии, но и купирования основных назальных симптомов ПРС.

После 16 недель подкожного введения омализумаба у больных ПРС в сочетании с тяжелой аллергической астмой по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, зафиксировано достоверное уменьшение распространения полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах по данным эндоскопического исследования и результатам компьютерной томографии околоносовых пазух. Кроме того, с помощью опросников установлены значимое улучшение качества жизни больных, улучшение обоняния и снижение степени выраженности заложенности носа, выделений из носа и проявлений отдышки [21]. Шестимесячное применение препарата Ксолар у пациентов с трудно поддающимся лечению ПРС позволило, по данным заполнения опросника SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test), спустя три, затем пять и шесть месяцев от начала биологической терапии зарегистрировать существенное снижение основных назальных симптомов в группе исследуемого препарата по сравнению с группой плацебо. Помимо этого использование омализумаба способствовало снижению частоты назначения пациентам системных ГКС и антибактериальных препаратов, а также улучшению пневматизации околоносовых пазух. По всем остальным диагностическим критериям значимой разницы между основной группой и группой плацебо не выявлено [22].

Результаты представленных исследований, основанные на небольшом количестве наблюдений, не носят рекомендательного характера в отношении назначения биопрепарата Ксолар пациентам с ПРС, а представляют научный интерес для расширенного изучения эффективности и безопасности применения данного моноклонального антитела в качестве альтернативного лечения при неконтролируемом и рефрактерном к стандартной терапии полипозном процессе в полости носа и околоносовых пазухах, в том числе у коморбидных больных. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Fokkens W.J., Lund V., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 // *Rhinology*. 2020. Vol. 58. Suppl. S29. P. 1–464.
2. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Шумилова Н.А. Консервативное лечение при полипозном риносинусите // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 20. С. 6–9.
3. Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению // *Вестник оториноларингологии*. 2015. Т. 80. № 4. С. 96–99.
4. Рязанцев С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита // *Российская оториноларингология*. 2017. № 2 (87). С. 162–169.
5. Будковая М.А., Рязанцев С.В. Комплексная оценка эффективности и безопасности консервативной терапии хронического риносинусита // *Российская ринология*. 2020. Т. 28. № 3. С. 125–131.
6. Будковая М.А. Комплексный подход при лечении впервые выявленных и рецидивирующих полипозных риносинуситов // *Российская оториноларингология*. 2015. № 1 (74). С. 140–146.
7. Adnane C., Adouly T., Rouadi S. et al. Severity and treatment outcome based on phenotypes and endotypes classifications of chronic rhinosinusitis. Different aspects of rhinosinusitis // smjournals.com/ebooks/different-aspects-rhinosinusitis/chapters/DARS-16-04.pdf.



8. Zhang N., Holtappels G., Gevaert P. et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB // *Allergy*. 2011. Vol. 66. № 1. P. 141–148.
9. Emanuel I.A., Shah S.B. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000. Vol. 123. № 6. P. 687–691.
10. Gevaert P., Calus L., Van Bruaene N. et al. Allergic sensitization, high local IL-5 and IgE predict surgical outcome 12 years after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135. AB238.
11. Vlaminck S., Vauterin T., Hellings P.W. et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis // *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2014. Vol. 28. № 3. P. 260–264.
12. Tomassen P., Vandeplas G., Van Zele T. et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers // *Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. № 5. P. 1449–1456.e4.
13. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016. Vol. 6. Suppl. 1. P. S22–S209.
14. Wei B., Liu F., Zhang J. et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population // *Rhinology*. 2018. Vol. 56. № 3. P. 216–226.
15. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma // *Allergy*. 2019. Vol. 74. № 12. P. 2312–2319.
16. Winblad L., Larsen C.G., Hakansson K. et al. The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review // *Rhinology*. 2017. Vol. 55. № 3. P. 195–201.
17. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. № 11. С. 30–38.
18. Kuhl K., Hanania N.A. Targeting IgE in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012. Vol. 18. № 1. P. 1–5.
19. Дробик О.С., Воронова М.Ю. Омализумаб: новые горизонты в терапии хронической спонтанной крапивницы // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 44. С. 36–43.
20. De M., Vennera C., Sabadell C., Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma // *Thorax*. 2018. Vol. 73. № 8. P. 782–784.
21. Gevaert P., Calus L., Van Zele T. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. № 1. P. 110–116.e1.
22. Pinto J.M., Mehta N., DiTineo M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis // *Rhinology*. 2010. Vol. 48. № 3. P. 318–324.

Prospects for the Use of Biological Therapy in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Other T₂-Associated Immuno-Mediated Inflammatory Diseases

M.A. Budkovaya, PhD, S.V. Ryazantsev, PhD, Prof., V.V. Dvoryanchikov, PhD, Prof., S.A. Rebrova, G.S. Maltseva, PhD
Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Contact person: Marina A. Budkovaya, marina-laptijova@yandex.ru

Currently, the role of allergy in the development and recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is still open to discussion. A number of studies have found that patients with recurrent CRSwNP after surgical treatment most often show marked local production of IgE. The results of such observations suggest that local IgE production may be a possible predictor of the development of chronic inflammation. CRSwNP in combination with bronchial asthma is one of the most unfavorable pathological conditions in terms of predicting the effectiveness of treatment and achieving persistent as well as controlled remission.

The emergence of biological therapy in clinical practice has opened up new horizons and prospects in the treatment of T₂-associated immuno-mediated inflammatory diseases. To date, the biological drug omalizumab (trade name – Xolar) is the only registered drug containing antibodies to immunoglobulin E.

In Russia and abroad, Xolar has established itself as a highly effective and safe drug for subcutaneous administration in the treatment of persistent atopic bronchial asthma of moderate to severe course and chronic idiopathic urticaria.

In otorhinolaryngology, it is of particular interest to study the effect of the inhibitory effect of Omalizumab on free IgE in patients with CRSwNP. A number of authors have obtained encouraging results in terms of reducing the severity of the main nasal symptoms and improving the pneumatization of the paranasal sinuses in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in combination with comorbid asthma. However, the recorded data are based on a small number of observations and require further more detailed study to form a sufficient evidence base.

Key words: rhinosinusitis with nasal polyps, biological therapy, bronchial asthma, omalizumab, immunoglobulin E