



Хронический полипозный риносинусит: революция в подходах к терапии

В рамках сателлитного симпозиума, посвященного новым методам лечения хронического полипозного риносинусита, были подробно рассмотрены патогенез и особенности течения полипозного риносинусита, эффективность таргетного биологического препарата дупилумаб. Ведущие российские эксперты в области оториноларингологии, иммунологии и аллергологии наглядно продемонстрировали, что терапия дупилумабом способствует достижению контроля симптомов полипозного риносинусита, снижению размеров полипов и уменьшению частоты назначения курсов системных глюкокортикостероидов и хирургических вмешательств.



Профессор, д.м.н.
В.М. Свистушкин

Заведующий кафедрой оториноларингологии, директор Клиники болезней уха, горла и носа Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный оториноларинголог Минздрава Центрального федерального округа России, д.м.н., профессор Валерий Михайлович СВИСТУШКИН в начале своего выступления отметил, что приблизительно 20% пациентов с хроническим риносинуситом имеют полипы полости носа¹. При этом хронический риносинусит развивается из-за сохраняющегося воспаления и ремоделирования слизистой оболочки полости носа².

Возможности и ограничения хирургического лечения пациентов с неконтролируемым хроническим полипозным риносинуситом

До сих пор в общемировой практике не существует единой классификации тяжести симптомов хронического полипозного риносинусита (ПРС). В Европейском согласительном документе по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) для оценки степени тяжести ПРС рекомендуется использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) (от одного до десяти баллов). Кроме того, в клинической практике специалисты ориентируются на рекомендации Европейского общества аллергологов и отоларингологов (ICAR) и оценивают степень влияния симптомов на качество жизни, полноту контроля симптомов на основании эндоскопических и рентгенологических данных³.

Отсутствие общепринятой классификации тяжести симптомов хронического ПРС влечет за собой отсутствие стандартов по ведению пациентов. Клиническое течение хронического ПРС сопровождается рецидивирующими симптомами, которые, несмотря на медикамен-

тозное и хирургическое лечение, часто сохраняются свыше 20 лет. Ведение пациентов с хроническим ПРС требует междисциплинарного подхода с участием врачей общей практики, аллергологов и отоларингологов. Лечение хронического ПРС направлено прежде всего на достижение и поддержание контроля заболевания. Основные долгосрочные задачи лечения хронического ПРС сводятся к улучшению носового дыхания, достижению контроля инфекционных осложнений, уменьшению назальных симптомов (снижение/потеря обоняния и др.), размера полипов полости носа и частоты назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС)⁴.

Лечение хронического ПРС зависит от тяжести симптомов. Между тем медикаментозное лечение, равно как и хирургическое, не всегда приводит к контролю заболевания. У пациентов с хроническим ПРС, получивших лечение, отмечается высокий риск рецидивов⁴. Это связано с разными факторами, в том числе с недостаточным пониманием патогенеза заболевания.

¹ Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. 2020. Vol. 58. Suppl. S29. P. 1–464.

² Tomassen P., Van Zele T., Zhang N. et al. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis // Proc. Am. Thorac. Soc. 2011. Vol. 8. № 1. P. 115–120.

³ Rizk H.G., Ferguson B.J. Categorizing nasal polyps by severity and controller therapy // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012. Vol. 138. № 9. P. 846–853.

⁴ Lam K., Kern R.C., Luong A. Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis? // Int. Forum Allergy Rhinol. 2016. Vol. 6. № 9. P. 935–942.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

Сегодня широко обсуждается влияние сопутствующих заболеваний, обусловленных воспалением второго типа (Т2), у пациентов с хроническим ПРС. В исследованиях показано, что тяжесть хронического ПРС усугубляется на фоне сопутствующих воспалительных заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление. Так, продолжительность назальных симптомов у пациентов с хроническим ПРС на фоне сопутствующей бронхиальной астмы (БА) выше, чем у пациентов без БА⁵.

Кроме того, доказано, что частота рецидивов полипов носа после хирургического вмешательства увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление. Среди пациентов с хроническим ПРС и БА, индуцированным респираторным заболеванием, в основе которых лежит Т2-воспаление, наблюдаются более высокая распространенность и частота рецидивов полипов носа после хирургического вмешательства, а также более значительное бремя терапии^{6,7}.

По словам профессора В.М. Свистушкина, доступное на сегодняшний день медикаментозное лечение тяжелого хронического ПРС не обеспечивает удовлетворительного облегчения симптомов или долгосрочного контроля заболевания.

В схему консервативного лечения хронического ПРС включены средства орошения слизистой оболочки полости носа, интраназаль-

ные ГКС, пероральные ГКС (короткий курс), антибактериальные препараты. Однако, несмотря на доказанную эффективность терапии, ее положительный эффект у пациентов с хроническим ПРС неустойчив. Сказанное, в частности, относится к системным ГКС. На фоне терапии снижается выраженность симптомов ПРС, таких как стекание слизи в носоглотку, потеря обоняния, заложенность носа, ринорея, выраженность полипоза. Но в течение месяца после окончания терапии выраженность симптомов хронического ПРС возрастает⁸.

Терапия короткими курсами системных ГКС нередко сопровождается нежелательными явлениями. Речь, в частности, идет о нарушении сна, гипергликемии, тошноте, изменении настроения⁹. Среди нежелательных явлений выделяют также остеопороз, артериальную гипертензию, ожирение, переломы, катаракту и др.¹⁰

Таким образом, прием системных ГКС ассоциируется с тяжелым бременем с точки зрения безопасности, их долгосрочное применение не рекомендуется.

Операция на околоносовых пазухах не устраняет основной патологический процесс Т2-воспаления. Нередко вскоре после операции симптомы возобновляются. Спустя шесть месяцев после эндоскопического хирургического вмешательства потеря обоняния/вкуса и обструкция полости носа/заложенность со-

храняются у большинства пациентов с хроническим ПРС¹¹. При этом каждый четвертый пациент с оперативным вмешательством в анамнезе подвергается в среднем четырем операциям¹². Вместе с тем у большинства пациентов контроль заболевания не достигается ни после первой, ни после повторной эндоскопической операции¹³.

Таким образом, повторные операции на околоносовых пазухах приводятся более чем у половины пациентов с тяжелым хроническим риносинуситом и у большинства из них заболевание остается неконтролируемым. Тяжелая форма хронического ПРС прямо и косвенно влияет на экономику, увеличивая прямые и непрямые затраты.

Современная стратегия лечения хронического ПРС не обеспечивает удовлетворительного облегчения симптомов и долгосрочного контроля заболевания, сопряжена с высокой частотой рецидивов заболевания. Схема лечения, рекомендуемая пациентам с хроническим ПРС с рецидивом после оперативного вмешательства, даже на фоне приема интраназальных ГКС, ограничивается повторной операцией, назначением коротких курсов системных ГКС или антибиотиков.

В заключение профессор В.М. Свистушкин констатировал: «Без сомнения, лечение должно быть направлено на местные и системные механизмы хронического ПРС».

⁵ Staikūniene J., Vaitkus S., Japertiene L.M., Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers // *Medicina (Kaunas)*. 2008. Vol. 44. № 4. P. 257–265.

⁶ Bassiouni A., Wormald P.J. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence // *Laryngoscope*. 2013. Vol. 123. № 1. P. 36–41.

⁷ Stevens W.W., Peters A.T., Hirsch A.G. et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. № 4. P. 1061–1070.

⁸ Van Zele T., Gevaert P., Holtappels G. et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 5. P. 1069–1076.

⁹ Rudmik L., Soler Z.M. Medical therapies for adult chronic sinusitis: a systematic review // *JAMA*. 2015. Vol. 314. № 9. P. 926–939.

¹⁰ Sullivan P.W., Ghushchyan V.H., Globe G., Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patient // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141. № 1. P. 110–116.

¹¹ DeConde A.S., Mace J.C., Alt J.A. et al. Investigation of change in cardinal symptoms of chronic rhinosinusitis after surgical or ongoing medical management // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015. Vol. 5. № 1. P. 36–45.

¹² Khan A., Vandeplass G., Huynh T.M.T. et al. 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. Vol. 57. № 1. P. 32–42.

¹³ DeConde A.S., Mace J.C., Levy J.M. et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Laryngoscope*. 2017. Vol. 127. № 3. P. 550–555.



Профессор, д.м.н.
С.В. Рязанцев

Как отметил заместитель директора по научно-координационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи, главный внештатный оториноларинголог по Северо-Западному федеральному округу, д.м.н., профессор Сергей Валентинович РЯЗАНЦЕВ, несмотря на то что пандемия коронавируса внесла коррективы в обсуждение новых международных регламентирующих документов, обновленные рекомендации 2020 г. по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов (EPOS-2020) у детей, взрослых и пациентов с сопутствующими заболеваниями опубликованы. Они представляют огромный интерес для практикующих врачей.

Как уже упоминалось, T2-воспаление – важный компонент патогенеза атопического дерматита, БА, хронического ПРС и других воспалительных заболеваний.

Хронический ПРС характеризуется значительным бременем сопутствующих заболеваний. Часто хронический ПРС сопровождается БА. Сопутствующие заболевания, вызванные T2-воспалением, ассоциируются с увеличением тяжести хронического ПРС, дополнительным негативным влиянием на качество жизни и риск повторного возникновения назальных полипов после хирургического вмешательства. Персистирующие симптомы ПРС

Клинические рекомендации EPOS-2020: на все ли вопросы есть ответы?

сопряжены с нарушением сна, усталостью, снижением трудоспособности. Как следствие, ухудшается качество жизни пациентов. Заболевание сопровождается потерей обоняния и вкусовой чувствительности. Неудачные попытки достичь долгосрочного контроля заболевания, частое применение системных ГКС, рецидивы полипоза повышают риск утяжеления воспалительного процесса и общего ухудшения здоровья больного. Как показывают результаты исследований, у 35% пациентов с хроническим ПРС в течение шести месяцев после операции возникает рецидив полипоза¹³.

Итак, хронический ПРС характеризуется воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и проявляется следующими симптомами в течение 12 недель и более: затруднением носового дыхания, выделениями из носа/стеканием слизи в носоглотку. Иногда имеют место снижение или изменение обоняния/вкусовой чувствительности, боль, ощущение давления/переполнения в области лица. При наличии двух из указанных симптомов с эндоскопическими признаками и/или изменений на компьютерной томограмме устанавливают диагноз хронического ПРС¹.

В EPOS-2020 представлены критерии оценки клинического контроля у пациентов с хроническим ПРС. Оценка клинического контроля за последний месяц позволяет выделить контролируемый, частично контролируемый, неконтролируемый процесс ПРС. За основу берутся такие симптомы, как заложенность носа, ринорея, постназальный затек, боль в области лица, снижение/потеря обоняния, нарушение сна или усталость, риноскопия и применение неотложной терапии в последние шесть месяцев. Оценка проводится по ВАШ.

Согласно новым рекомендациям EPOS-2020, алгоритм ведения пациентов с диффузным хроническим риносинуситом предусматривает прежде всего определение первичности или вторичности воспалительного процесса. При первичном диффузном хроническом риносинусите назначают надлежащую медикаментозную терапию: назальные ГКС (капли/спрей/промывание), промывание носовых ходов солевыми растворами, другие средства, в частности системные ГКС.

Если на фоне 6–12-недельной терапии улучшения не наблюдается, необходимо провести дополнительное обследование – компьютерную томографию (КТ), кожно-аллергическое тестирование. Следует также оценить приверженность пациента лечению.

Кровотечение, образование корок, сильная боль, вовлечение в процесс других органов могут свидетельствовать о вторичном диффузном хроническом риносинусите, например при васкулите и иммунных нарушениях. В этом случае рекомендуется провести серологическое исследование, рассмотреть возможность выполнения биопсии, КТ-сканирования, привлечь соответствующего специалиста для лечения основного заболевания.

При наличии тревожных симптомов, таких как перiorбитальный отек/эритема, смещение глазного яблока, двоение в глазах, офтальмоплегия, отек в области лба, сепсис, менингит, кровотечение, лечащий врач должен проанализировать тактику ведения больного риносинуситом.

Эксперты выделяют два эндотипа диффузного хронического риносинусита: T2- и не-T2-эндотип. При эндотипе, не связанном с T2-воспалением, пациенты, как правило, жалуются на выделения из носа, боль в области лица, реже на БА и атопию. При риноскопии



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

обнаруживаются признаки гнойного воспаления. При хроническом риносинусите Т2-эндотипа пациенты предъявляют жалобы на потерю обоняния, нарушение носового дыхания, заложенность носа. Нередко встречается сопутствующая БА и атопия, при риноскопии выявляют полипы, в мазке – эозинофилию.

В рекомендации EPOS-2020 представлена стратегия выбора лечения пациентов с хроническим риносинуситом. Из-за низкого качества доказательств эксперты не могут с уверенностью сказать, влияет ли использование короткого курса антибиотиков на исходы лечения пациентов с хроническим риносинуситом, в том числе с обострениями заболевания (уровень доказательности 1В (-)). Сказанное относится и к длительному лечению антибиотиками при хроническом риносинусите, особенно в аспекте потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий для ряда макролидов (уровень доказательности 1А (-)). Следовательно, антибиотики применяются только короткими курсами и исключительно при полипно-гнойном риносинусите. Кроме того, в отличие от хронического гнойного синусита при полипозе местная антибактериальная терапия не имеет преимуществ перед системной.

Проанализирована роль назальных ГКС в схеме лечения пациентов с хроническим риносинуситом. Доказано, что эти препараты влияют на назальные симптомы и улучшение качества жизни, предотвращают рецидив полипоза, на фоне их применения уменьшаются размеры полипов (уровень доказательности 1А). Основываясь на результатах исследований, руководящая группа EPOS-2020 считает целесообразным назначение назальных ГКС при хроническом риносинусите, но не может рекомендовать более

высокие дозы или определенные методы доставки препаратов.

По мнению экспертов, один-два курса системных ГКС в год – полезное дополнение к лечению назальными ГКС у пациентов с частично контролируемым или неконтролируемым заболеванием. Короткий курс системных ГКС в послеоперационном периоде не влияет на качество жизни. При лечении системными ГКС могут развиваться серьезные побочные эффекты (уровень доказательности 1А).

Назначение антигистаминных препаратов (АГП) больным ПРС имеет уровень доказательности 1В. Только в одном исследовании сообщалось о влиянии АГП на часть пациентов с аллергией и ПРС. Качество доказательств при сравнении АГП с плацебо было очень низким. Сделать заключение о влиянии регулярного назначения АГП пациентам с хроническим риносинуситом не представляется возможным, поскольку недостаточно доказательств.

Применение антилейкотриеновых препаратов, хорошо зарекомендовавших себя при аллергическом рините, при ПРС также остается под сомнением (уровень доказательности 1В (-)).

В EPOS-2020 предложено не использовать назальные деконгестанты при хронических риносинуситах (уровень доказательности 1В). При сильной заложенности носа можно рассмотреть вопрос о временном добавлении деконгестанта к назальным ГКС.

Что касается промывания полости носа солевыми растворами, руководящая группа EPOS-2020 рекомендует использовать физиологический изотонический раствор, но без ожидания системного эффекта (уровень доказательности 1А).

Докладчик подробно остановился на рекомендациях EPOS-2020 по использованию биологических

препаратов пациентами с хроническим ПРС. Биологические препараты назначают при наличии двустороннего назального полипоза пациентам, перенесшим эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах по поводу удаления полипов носа. При этом для назначения биологических препаратов требуется наличие трех критериев из перечисленных ниже:

- признаки Т2-воспаления;
- потребность в системных ГКС или противопоказания для их назначения;
- значительное нарушение качества жизни;
- существенное ослабление обоняния, вплоть до полной аносмии;
- сопутствующая БА.

Критериями оценки ответа на терапию биологическими препаратами являются:

- уменьшение размеров полипов носа;
- снижение потребности в системных ГКС;
- повышение качества жизни;
- улучшение обоняния;
- уменьшение влияния сопутствующих заболеваний.

На междисциплинарном заседании экспертного совета, состоявшемся в рамках Европейского форума по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (EUFOREA) в 2019 г., были рассмотрены вопросы применения биологических препаратов для оказания медицинской помощи пациентам с хроническим ПРС с сопутствующей БА и без нее¹⁴. По мнению экспертов, показанием для назначения биологической терапии пациентам с хроническим ПРС является двусторонний ПРС. Критериями для назначения такой терапии служат:

- проявления Т2-воспаления;
- потребность в терапии системными ГКС на протяжении последних двух лет;

¹⁴ 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.



- существенное снижение качества жизни;
- значительное ухудшение обоняния;
- сопутствующая БА.

Пациентам с хирургическим лечением в анамнезе назначают биологическую терапию при наличии трех из этих критериев, без предшествующего хирургического лечения ПРС – при наличии четырех из перечисленных критериев.

Существует несколько стратегий долгосрочного лечения пациентов с хроническим ПРС. Но любая стратегия предусматривает прежде всего оценку ситуа-

ции и индивидуальный подход: что лучше для конкретного пациента – биологическая терапия или хирургическое лечение. Оценить ситуацию позволяют следующие факторы: уровень тяжести, снижение контроля заболевания, коморбидные заболевания, наличие Т2-воспаления, предыдущий опыт и результаты стандартной терапии. Если рассматривается хирургическое лечение, назначают эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах (ESS) для удаления полипов или проводят хирургическое лечение под прикрытием биологической терапии¹⁵.

В свою очередь при назначении биологической терапии скрупулезно анализируют показания и противопоказания к назначению определенных препаратов. Кроме того, биологическая терапия должна назначаться индивидуально, с учетом краткосрочных и долгосрочных ожиданий, последствий и потенциальных побочных эффектов¹⁶.

Таким образом, современный подход к ведению пациентов с хроническим ПРС подразумевает обоснованный выбор метода лечения, характеризующегося максимальной доказательной базой и направленного на основные звенья патогенеза заболевания.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Иммунопатогенез хронического полипозного риносинусита и реальная клиническая практика: пациент с неконтролируемым хроническим полипозным риносинуситом

ровании Т2-воспаления, которое на сегодняшний день трактуют как основу развития ПРС.

Главными цитокинами, участвующими в развитии, поддержании и дальнейшем формировании симптомов при Т2-воспалении, являются интерлейкины (ИЛ) 4, 13 и 5. Причем ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевые цитокины воспаления.

Как известно, Т2-воспаление носит системный характер и лежит в основе патофизиологического механизма развития ряда воспалительных заболеваний, таких как БА, эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофильный эзофагит, атопический дерматит, аллергический ринит и ПРС.

В настоящее время разработаны инновационные лекарственные средства, способные прицельно воздействовать на Т2-воспаление. Один из представителей таргетных биологических препаратов – дупилумаб. Он продемонстрировал эффективность у пациентов с БА и атопическим дерматитом.

Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое специфически связывается с общей для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4. Дупилумаб – единственный биологический препарат, обеспечивающий двойное подавление сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13. Как известно, ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в процессе ремоделирования, приводящего к образованию полипов при хроническом ПРС. При этом ПРС принципиально отличается от аллергического ринита прежде всего накоплением фибрина и избыточным образованием фиброзной ткани. При ПРС ИЛ-4 и ИЛ-13 способствуют ремоделированию тканей и образованию полипов носа за счет альтернативной активации макрофагов в макрофаги второго типа (M2) и подавления деградации фибрина. Фибрин может удерживать белки плазмы крови и способствовать развитию отека, ремоделированию ткани и образованию

Заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА рассказала о лечении хронического ПРС с позиции иммунолога-аллерголога. Она отметила, что в развитии Т2-воспаления участвуют практически все клетки иммунной системы. При этом задействуются лимфоциты, клетки врожденного иммунитета, тучные клетки, базофилы, эозинофилы. Эти клетки синтезируют основные цитокины второго типа и участвуют в форми-

¹⁵ Bachert C., Marple B., Hosemann W. et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Vol. 8. № 5. P. 1514–1519.

¹⁶ Bachert C., Zhang N., Hellings P.W., Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2018. Vol. 141. № 5. P. 1543–1551.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

псевдокист^{17, 18}. Поэтому сегодня трактовать формирование ПРС исключительно как дефект барьера, который в дальнейшем активирует и привлекает иммунные клетки и вызывает воспаление, приводящее к отеку тканей, неправомерно. В подобной ситуации наблюдается сочетанная патофизиология ремоделирования тканей и образования полипов.

Взаимодействие ИЛ-13 и ИЛ-4 с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4 способствует активации этих клеток и экспрессии Т2-цитокинов, хемокинов, активации дополнительных воспалительных путей, патофизиологическим эффектам второго типа и, как следствие, возникновению клинических симптомов. Для БА это обструкция бронхов, снижение функции легких, удушье, чувство стеснения в грудной клетке, хрипы, кашель. В свою очередь ПРС сопровождается затруднением носового дыхания, снижением обоняния, разрастанием полипозной ткани полости носа. Общие патофизиологические механизмы развития воспаления обуславливают частоту сопутствующего поражения верхних и нижних дыхательных путей.

Таким образом, ИЛ-4 и ИЛ-13 служат основными мишенями терапии БА и ПРС, связанными с Т2-иммунным ответом. Дупилумаб ингибирует передачу сигнала ИЛ-4 через рецептор первого типа и передачу сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецептор второго типа.

Уникальность дупилумаба в том, что это единственное на сегодняшний день полностью человеческое моноклональное антитело, используемое при аллергических и иммуноопосредованных заболеваниях. Поскольку дупилумаб ингибирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13,

участвующих в Т2-воспалении, блокируются дополнительная активность В-лимфоцитов, избыточная активность фибробластов, привлечение других эффекторных клеток, в первую очередь эозинофилов, в зону воспаления при различных патологических процессах. В ряде клинических исследований доказана эффективность дупилумаба при ПРС. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях SINUS-24 и SINUS-52 были задействованы центры из разных стран, в том числе из России. В исследовании SINUS-24 принимали участие 276 пациентов из 67 центров из 13 стран, в SINUS-52 – 448 пациентов из 117 центров из 14 стран¹⁹.

Основными критериями включения в исследование были взрослые пациенты с тяжелым хроническим ПРС, которые получали терапию системными ГКС в течение предыдущих двух лет, либо пациенты с непереносимостью системных ГКС или противопоказанием к их назначению, а также пациенты, которым проводилось хирургическое вмешательство по поводу полипов носа. Пациентов разделили на группы. В исследовании SINUS-24 пациенты первой группы получали дупилумаб 300 мг один раз в две недели, пациенты второй – плацебо. При этом всем пациентам в вводном периоде и в течение всего периода лечения и последующего наблюдения разрешали использовать мометазона фуруат в виде назального спрея. Лечебный период составил 24 недели. Впоследствии за пациентами наблюдали на протяжении длительного периода.

В исследовании SINUS-52 были сформированы две лечебные группы. Пациенты первой группы получали дупилумаб 300 мг один раз в две недели, пациенты второй – ду-

пилумаб сначала в дозе 300 мг один раз в две недели, затем в дозе 300 мг один раз в четыре недели. В группе сравнения назначали плацебо. Во всех группах дополнительно использовали мометазона фуруат в виде назального спрея. Исследование продолжалось 52 недели, период наблюдения составил 12 недель.

Анализ данных исследований показал, что к 24-й неделе пациенты с тяжелым хроническим ПРС, получавшие дупилумаб 300 мг каждые две недели подкожно в сочетании с интраназальными ГКС, достигли статистически значимого улучшения по всем первичным и вторичным конечным точкам, включая уменьшение выраженности заложенности носа, размера полипов и улучшение обоняния. При оценке по эндоскопической шкале NPS размер полипов уменьшился уже на четвертой неделе лечения дупилумабом, а к восьмой неделе достиг статистически значимой разницы в обоих исследованиях (SINUS-24 и SINUS-52). Уменьшение полипозной ткани продолжалось в течение всего периода наблюдения.

Аналогичная картина наблюдалась в отношении показателя заложенности носа. В результате лечения в группе дупилумаба уже на четвертой неделе у пациентов с тяжелым хроническим ПРС имело место устойчивое уменьшение заложенности носа. В течение всего лечебного периода этот процесс контролировался и прогрессивно улучшался. Кроме того, в отличие от плацебо на фоне применения дупилумаба улучшилась пневматизация придаточных пазух носа по шкале Лунд – Маккея для КТ по сравнению с исходным к 24-й и 52-й неделям лечения.

По данным исследования SINUS-52, применение дупилумаба спрово-

¹⁷ Van Dyken S.J., Locksley R.M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease // Annu. Rev. Immunol. 2013. Vol. 31. P. 317–343.

¹⁸ Takabayashi T., Kato A., Peters A.T. et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187. № 1. P. 49–57.

¹⁹ Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials // Lancet. 2019. Vol. 394. № 10209. P. 1638–1650.



ждалось снижением доли пациентов, которым требовалась терапия системными ГКС или хирургическое удаление полипов полости носа, на 74,6%. В группе плацебо этот показатель составил 89,4%.

Разность скорректированных средних значений оценки UPSIT (тест определения запахов университета Пенсильвании) по сравнению с исходным уровнем также принципиально отличалась в группе дупилумаба и группе плацебо. В основной группе эффект наступал уже через две недели после первой инъекции дупилумаба.

У пациентов с БА, участвовавших в исследовании SINUS-52, к 24-й неделе терапии препаратом дупилумаб также улучшился показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) независимо от исходного уровня эозинофилов. При этом улучшение показателя ОФВ₁ наблюдалось уже на четвертой неделе лечения дупилумабом. Кроме того, по данным опросника для оценки контроля БА (АСQ-6), на фоне лечения дупилумабом у пациентов с сопутствующей БА улучшался контроль заболевания. Таким образом, дупилумаб оказывал системный эффект в отношении воспалительного процесса при хроническом ПРС и БА. Обобщенные результаты клинических исследований продемонстрировали благоприятный профиль безопасности дупилумаба. Возникавшие на фоне его применения нежелательные явления не отличались от таковых в группе плацебо. В большинстве случаев реакция в виде покраснения, эритемы отмечалась при первом введении препарата с последующей регрессией и не приводила к отказу от терапии. Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость. У пациентов с тяжелым хроническим ПРС препарат улучшал исходы заболевания по основному показателю (заложенность носа, размер полипов, обоняние), снижал объем и частоту назначения курсов системных ГКС и повторных хирургических операций,

а также способствовал контролю сопутствующей БА.

Профессор О.М. Курбачева представила клинический случай пациента с БА и ПРС. Пациент 52 лет страдает БА в течение 30 лет. БА манифестировала с приема нестероидного противовоспалительного препарата. Через три года после дебюта БА диагностирован ПРС. Пациент шесть раз подвергался хирургическим вмешательствам в полости носа (полипотомия). Разрастание полипов было так велико, что привело к деформации лицевого скелета. Пациент получал лечение по поводу БА: будесонид/формотерол 160/4,5 мкг две дозы два раза в день, мометазона фуруат 50 мкг две дозы два раза в день, преднизолон 10 мг ежедневно. При этом терапия системными ГКС на постоянной основе не приводила к какому-либо изменению с точки зрения полипозного процесса.

30 июня 2020 г. был назначен дупилумаб 300 мг подкожно каждые две недели. Увеличение функциональных возможностей легких, отмечавшееся через две недели после первой инъекции дупилумаба (ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких), сохранялось в течение всего периода наблюдения (десять недель). Суррогатный маркер проходимости бронхов – пиковая скорость выдоха, которая до лечения составляла 65%, спустя две недели достигла искомого 100%. На фоне лечения дупилумабом наблюдались наиболее выраженные изменения со стороны симптомов

ПРС. На третий день после начала терапии пациент заметил отсутствие распирания и напряженности в носу. Через неделю в связи с улучшением состояния очередная хирургическая операция в полости носа была отменена. На 11-й день после первой инъекции дупилумаба носовое дыхание начало восстанавливаться. В дальнейшем имели место положительная динамика в отношении симптомов ПРС, прогрессирующее улучшение носового дыхания, снижение выраженности гипертрофии слизистой оболочки носовых пазух и деформации лицевого скелета. В настоящее время, спустя десять недель от начала лечения дупилумабом, продолжается купирование клинических проявлений хронического ПРС, что позволяет говорить о значительном повышении качества жизни пациента.

В заключение профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что лечение дупилумабом приводит к снижению выраженности назального полипоза, назальной обструкции, улучшению обоняния и сокращению потребности в системных ГКС или хирургическом вмешательстве у пациентов с тяжелым хроническим ПРС.

Дупилумаб зарегистрирован в нашей стране не только для лечения среднетяжелой и тяжелой БА у пациентов старше 12 лет в качестве дополнительной поддерживающей терапии, пациентов с шестилетнего возраста с atopическим дерматитом, но и для дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим ПРС.

Заключение

Результатом программы международных клинических исследований стала регистрация дупилумаба для лечения тяжелого хронического ПРС в США в июне 2019 г., Европе – в сентябре 2019 г., России – 17 июля 2020 г.

Согласно данным клинических исследований, препарат дупилумаб снижает выраженность симпто-

мов тяжелой формы хронического ПРС, риск хирургического вмешательства и частоту применения системных ГКС.

Дупилумаб (Дупиксент®) может применяться для эффективного и безопасного лечения T2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, таких как БА, atopический дерматит, хронический ПРС. ☺