Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи

Полипозный риносинусит: от радикализма к прицельному воздействию на механизмы воспаления

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

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

Для цитирования: *Будковая М.А., Дворянчиков В.В., Рязанцев С.В., Мальцева Г.С.* Полипозный риносинусит: от радикализма к прицельному воздействию на механизмы воспаления // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 18. С. 22-25.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-18-22-25

Лечение полипозного риносинусита (ПРС) остается одной из актуальных проблем в практической оториноларингологии. В статье представлен краткий обзор поэтапного эволюционирования методов лечения ПРС – от радикальных хирургических подходов, постепенно утративших практическое значение, до принципиально нового патогенетически обоснованного направления избирательного воздействия на T_2-воспаление, а именно биологической терапии с использованием молекул моноклональных антител. Как показал систематический анализ результатов клинических исследований за последние пять лет, среди указанной группы препаратов рекомбинантное человеческое моноклональное антитело дупилумаб (Дупиксент) демонстрирует наибольшую статистически и клинически значимую эффективность при тяжелом ПРС и других T_2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях. На основании достаточной доказательной базы успешного и безопасного применения данный биологический препарат – единственное моноклональное антитело, одобренное в России для лечения пациентов с ПРС.

Ключевые слова: *полипозный риносинусит, биологическая терапия, глюкокортикостероиды, Дупиксент*

Выбор оптимальной тактики лечения полипозного риносинусита (ПРС) крайне актуален и сегодня. Анализ мировой литературы по данной проблеме показывает, что стремительное эволюционирование лечебно-диагностических подходов отсутствовало вплоть до конца XX в. [1–3]. На протяжении нескольких столетий господствовали радикальные хирургические методы. Со временем, на фоне модернизации и развития научно-технического прогресса, высоко травматичные методы удаления полипов, известные еще в Древней Греции и на Востоке, постепенно менялись в сторону снижения инвазивности вмешательства, достижения его минимальной травматичности, модернизации инструментов, появления видеоэндоскопической техники, микродебридеров, навигационных систем и внедрения анестезиологического пособия.

Поиск консервативных методов купирования основных клинических симптомов ПРС и рецидивов заболевания долгое время не давал результатов. Только успешное применение Н. Мигиндом в 1975 г. у пациентов с ПРС глюкокортикостероидов (ГКС) положило начало новому этапу в изучении полипозного

процесса и поиску новых терапевтических возможностей [3, 4].

В настоящее время ГКС за счет воздействия на превалирующее большинство патогенетических механизмов развития ПРС признаны золотым стандартом лечения пациентов с полипозным процессом. Данная группа препаратов снижает в слизистой оболочке дыхательных путей количество тучных клеток и выделяемых ими медиаторов, а также уровень эозинофилов, Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, ингибируя синтез арахидоновой кислоты, уменьшает продукцию простагландинов и лейкотриенов, секрецию желез, а также чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям [5].

Предпочтение отдается интраназальным ГКС, а не системной ГКС-терапии, прежде всего из-за высокого профиля безопасности и низкой системной биодоступности [6, 7].

Вопрос о целесообразности назначения системных ГКС остается дискутабельным из-за отсутствия единых схем применения и режимов дозирования, а также потенциального риска развития широкого спектра побочных эффектов как при коротком, так и при длительном применении [7, 8]. Именно поэтому возможности системной ГКС-терапии ограниченны. Назначение только топических ГКС не всегда позволяет достигать контроля над заболеванием, поскольку в основе течения и рецидивирования полипозного процесса лежат сложные и до конца не изученные многогранные эпиопатогенетические механизмы. Наличие коморбидной патологии в виде бронхиальной астмы, атопии и аспириновой триады также затрудняет лечение пациентов с ПРС и сокращает продолжительность ремиссии как после консервативной терапии, так и в короткие сроки после хирургического вмешательства. В свою очередь обострение ПРС является одним из пусковых факторов ухудшения течения бронхолегочной патологии [7, 9].

Немаловажную роль в процессе рецидивирования полипоза играет наличие эозинофилов в тканях или секрете дыхательных путей у пациентов, перенесших FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery, функциональная эндоскопическая хирургия носа и околоносовых пазух). При этом частота рецидивов ПРС увеличивается до 48% в течение трех лет [7, 10].

В европейских и международных согласительных документах по лечению хронического риносинусита особое внимание уделяется влиянию механизма Т2-воспаления на течение полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, в том числе при наличии коморбидной бронхиальной астмы, аллергического ринита, а также рассматривается современный дифференцированный подход к выбору тактики ведения пациентов с указанными патологическими состояниями. Отличительной особенностью T_2-воспаления является наличие эозинофильного воспаления дыхательных путей, обусловленного повышенным уровнем по сравнению со здоровой популяцией цитокинов 2-го типа (интерлейкин (ИЛ) 4, ИЛ-5 и/или ИЛ-13) и циркулирующим и/или локальным IgE. Данные цитокины создают благоприятные условия для повреждения эпителиального барьера, ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух с последующим ростом и рецидивированием полипозного процесса [7, 11, 12].

В результате комплексного воздействия ряда факторов формируется хронический воспалительный процесс, сопровождаемый развитием стойких и трудно контролируемых симптомов ПРС и других атопических заболеваний, включая бронхиальную астму.

Принципиально новым решением в аспекте реализации точечного контроля за течением T_2-воспаления признана продемонстрировавшая в ряде исследований эффективность биологическая терапия с помощью моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании механизма T_2-воспаления.

Первым моноклональным антителом, получившим в июле 2019 г. одобрение FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством продуктов и медикаментов США) для лечения ПРС, стал препарат дупилумаб [13].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), блокирующим передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с ИЛ-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы 1-го типа (ИЛ-4Rα/γc) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы 2-го типа (ИЛ-4Rα/ИЛ-13Rα). ИЛ-4 и ИЛ-13 считаются ключевыми цитокинами воспаления 2-го типа (в том числе продуцируемые Th_2-лимфоцитами), вовлеченными в патогенез атопических заболеваний [14].

В восьми рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием моноклональных антител у пациентов с тяжелым полипозным риносинуситом препарат дупилумаб продемонстрировал наиболее выраженный положительный эффект в купировании основных назальных симптомов полипозного процесса и уменьшении размеров полипов. Результаты исследований базируются на обширной доказательной базе, подтверждают статистически и клинически значимую эффективность дупилумаба, улучшение качества жизни пациентов, получавших данный препарат. Тяжелых побочных эффектов от проводимого лечения не зафиксировано

В 2020 г. дупилумаб стал первым моноклональным антителом, зарегистрированным в России. Препарат рекомендован в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым, тяжелым хроническим ПРС. Ранее данный препарат был одобрен для лечения таких T_2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, как среднетяжелый/тяжелый атопический дерматит и среднетяжелая/тяжелая бронхиальная астма у пациентов с 12 лет и старше в монорежиме или одновременно с топическими лекарственными средствами [15, 16].

Дупилумаб (Дупиксент) производится французской фармацевтической компанией Sanofi в сотрудничестве с фирмой Rengeneron Pharmaceuticals (США). Лекарственное средство выпускается в виде раствора для подкожного введения, который помещен в одноразовый шприц и может вводиться подкожно как самостоятельно пациентом, так и медицинским работником. В настоящее время представлены две дозы препарата – 150 и 175 мг/мл. Подкожные инъекции осуществляются каждые две недели по назначению лечащего врача.

Успешная регистрация препарата для лечения пациентов с тяжелым и плохо поддающимся стандартной терапии ПРС базируется на ряде клинических исследований. Наиболее значимыми из них считаются два рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебоконтролируемых исследования III фазы в параллельных группах (SINUS-24 и SINUS-52) с участием 724 пациентов 18 лет и старше с тяжелым ПРС [17, 18]. Пациенты контрольной группы получали плацебо и базисную терапию интраназальными ГКС, пациентам группы сравнения дополнительно выполнялись инъекции препарата Дупиксент в дозе 300 мг каждые две недели подкожно.

Продолжительность исследований составила 24 и 52 недели соответственно.

В программах SINUS-24 и SINUS-52 участвовали пациенты с ПРС, у которых, несмотря на ранее проведенное хирургическое вмешательство или лечение системными ГКС на протяжении последних двух лет, течение полипозного процесса носило умеренный или тяжелый характер и нередко сочеталось с коморбидной патологией в виде бронхиальной астмы, аллергического ринита и аспирин-индуцированной респираторной патологии.

Согласно результатам исследований, у пациентов, получавших Дупиксент, отмечалось значительное снижение степени выраженности основных назальных симптомов ПРС, а также объективно зарегистрировано уменьшение размера полипов при эндоскопическом исследовании и по результатам компьютерной томографии околоносовых пазух по сравнению с пациентами, принимавшими интраназальные ГКС и плацебо. Применение исследуемого моноклонального антитела ассоциировалось с уменьшением частоты назначения курсов системных ГКС на 74% и частоты повторных хирургических операций из-за рецидива заболевания на 83% по сравнению с использованием плацебо. В подгруппе пациентов с бронхиальной астмой к 24-й неделе терапии препаратом Дупиксент отмечалось улучшение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду независимо от исходного уровня эозинофилов.

В последнем систематическом обзоре, посвященном анализу эффективности и безопасности биологической терапии у пациентов с тяжелым ПРС, сообщается следующее. В восьми рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием моноклональных антител препарат дупилумаб продемонстрировал наиболее выраженный положительный эффект в купировании основных назальных симптомов полипозного процесса и уменьшении размеров полипов. Результаты исследований базируются на обширной доказательной базе, показывают статистически и клинически значимую эффективность Дупиксента, улучшение качества жизни пациентов, получавших исследуемый препарат. Тяжелых побочных эффектов от проводимого лечения не зафиксировано [19].

Таким образом, назначение биологической терапии пациентам с тяжелым ПРС, ассоциированным с развитием T_2-воспаления, признано перспективным и активно развивающимся направлением. Среди представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке моноклональных антител препарат Дупиксент характеризуется наибольшей доказательной базой в отношении безопасности и эффективности у пациентов с полипозным процессом в полости носа и околоносовых пазухах, в том числе при наличии коморбидной патологии респираторного тракта. Вместе с тем требуются дальнейшие исследования длительности терапевтического действия данного препарата, а также проведение детального сравнительного анализа с другими представителями биологической терапии для создания прицельного воздействия на механизмы патогенеза ПРС и достижения полного контроля над заболеванием.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Рязанцев С.В.* Тактика лечения полипозного риносинусита // Российская оториноларингология. 2017. № 2 (87). С. 162–169.
2. *Каляпин Д.Д.* Разнообразие подходов при лечении хронического полипозного риносинусита // РМЖ. 2018. № 3 (I). С. 67–70.

3. *Козлов В.С., Савлевич Е.Л.* Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению // Вестник оториноларингологии. 2015. № 4. С. 96–99.
4. *Рязанцев С.В., Будковая М.А.* Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита // Российская ринология. 2017. Т. 25. № 1. С. 54–59.
5. *Насонов Е.Л.* Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикостероидов // РМЖ. 1999. Т. 7. № 8 (90). С. 364–370.
6. *Wang C., Lou H., Wang X. et al.* Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 4. P. 922–929.e6.
7. *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.
8. *Hox V., Lourijsen E., Jordens A. et al.* Benefits and harm of systemic steroids for short- and longterm use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper // Clin. Transl. Allergy. 2020. Vol. 10. ID 1.
9. *Smart B.A.* Is rhinosinusitis a cause of asthma? // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2006. Vol. 30. № 3. P. 153–164.
10. *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.
11. *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.
12. *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.
13. *Kim J., Naclerio R.* Therapeutic potential of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: evidence to date // Ther. Clin. Risk Manag. 2020. Vol. 16. P. 31–37.
14. *Hoy S.M.* Dupilumab: a review in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // Drugs. 2020. Vol. 80. № 7. P. 711–717.
15. *Wenzel S., Ford L., Pearlman D. et al.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. № 26. P. 2455–2466.
16. *Wenzel S., Wang L., Pirozzi G. et al.* Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled asthmatics with baseline eosinophil levels above and below 300 cells/μL // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol. 191. A6362.
17. *Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M. et al.* Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial // JAMA. 2016. Vol. 315. № 5. P. 469–479.
18. *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.
19. *Chong L.Y., Piromchai P., Sharp S. et al.* Biologics for chronic rhinosinusitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2020. Vol. 2. № 2. CD013513.

Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: from Radicalism to Targeting the Mechanisms of Inflammation

M.A. Budkovaya, PhD, V.V. Dvoryanchikov, PhD, Prof., S.V. Ryazantsev, PhD, Prof., G.S. Maltseva, PhD

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

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

Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) remains one of the most urgent problems in practical otorhinolaryngology. This article presents a brief historical overview of the gradual evolution of methods of treating CRSwNP, starting from radical surgical approaches that have gradually lost their practical application, and up to the now fundamentally new pathogenetically justified direction of selective action on T_2-inflammation, namely biological therapy using monoclonal antibody molecules. A systematic analysis of the results of clinical studies over the past 5 years shows that among the above-mentioned group of drugs, the recombinant human monoclonal antibody dupilumab, produced under the trade name Dupixent, shows the greatest statistically and clinically significant effectiveness in the treatment of severe forms of CRSwNP and other T_2-associated immuno-mediated inflammatory diseases. Based on a sufficient evidence base for successful and safe use, this biological drug is the only monoclonal antibody approved in Russia for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Key words: *rhinosinusitis with nasal polyps, biological therapy, corticosteroids, Dupixent*