

Новые вопросы в фокусе применения биологической терапии при лечении полипозного риносинусита и Т2-ассоциированных воспалительных заболеваний

М.А. Будкова^{✉1,2}, С.А. Реброва¹, С.В. Рязанцев¹, В.В. Дворянчиков¹, П.М. Дахадаева¹, Е.В. Тырнова¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В настоящее время эозинофилы периферической крови рассматриваются в качестве важного маркера при определении ведущего эндотипа воспалительной реакции у пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом. При этом отмечаются выраженное превалирование Т2-эндотипа воспаления среди данной группы больных и частое сочетание с другими Т2-иммуноопосредованными заболеваниями. В соответствии с современной стратегией лечения тяжелого неконтролируемого полипозного риносинусита расчет абсолютного количества эозинофилов в крови является необходимым условием при принятии решения о назначении генно-инженерной биологической терапии. Однако наряду с высокой эффективностью данного лечения по результатам клинических исследований и в условиях реальной клинической практики некоторые авторы отмечают развитие преходящей эозинофилии в крови, вплоть до развития гиперэозинофильного синдрома у отдельных пациентов, получающих лечение дупилумабом. Данная ситуация требует детального мониторинга за изменением уровня эозинофилов в периферической крови в связи с возможными рисками токсического действия на эпителиальные клетки дыхательных путей, клетки сердечной мышцы и эндотелий сосудов.

Ключевые слова: эозинофилия, хронический полипозный риносинусит, дупилумаб, гиперэозинофильный синдром, биологическая терапия

Для цитирования: Будкова М.А., Реброва С.А., Рязанцев С.В., Дворянчиков В.В., Дахадаева П.М., Тырнова Е.В. Новые вопросы в фокусе применения биологической терапии при лечении полипозного риносинусита и Т2-ассоциированных воспалительных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):538–542. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203350

REVIEW

New issues in the focus of biological therapy in the treatment of rhinosinusitis with nasal polyps and T2-associated inflammatory diseases: A review

Marina A. Budkovaia^{✉1,2}, Svetlana A. Rebrova¹, Sergey V. Ryazantsev¹, Vladimir V. Dvorianchikov¹, Patimat M. Dakhadaeva¹, Elena V. Tyrnova¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Peripheral blood eosinophils are now seen as an important marker in determining the leading endotype of the inflammatory response in patients with severe uncontrolled rhinosinusitis polyposa. The T2-endotype of inflammation is dominant in this group of patients, frequently associated with other T2-immunomediated diseases. In accordance with the current strategy for treating severe, uncontrolled rhinosinusitis polyposa, the absolute eosinophil count is a prerequisite for deciding on the use of genetically engineered biological therapy. However, despite the high efficacy of these treatments as demonstrated by the results of clinical studies and real-world clinical practice, transient blood eosinophilia has been reported, sometimes with the development of hypereosinophilic syndrome in individual patients receiving dupilumab treatment. This situation requires detailed monitoring of changes in the peripheral blood eosinophil count due to the potential risks of toxic effects on the epithelial cells of the respiratory tract, cardiac muscle cells, and vascular endothelium.

Keywords: eosinophilia, rhinosinusitis with nasal polyp, dupilumab, hypereosinophilic syndrome, biological therapy

For citation: Budkovaia MA, Rebrova SA, Ryazantsev SV, Dvorianchikov VV, Dakhadaeva PM, Tyrnova EV. New issues in the focus of biological therapy in the treatment of rhinosinusitis with nasal polyps and T2-associated inflammatory diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):538–542. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203350

Информация об авторах / Information about the authors

Будкова Марина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР, ассистент каф. оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: marina-laptijova@yandex.ru

Реброва Светлана Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лабораторно-диагностического отд. ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Рязанцев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ СПб НИИ ЛОР, засл. врач РФ

Дворянчиков Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, засл. врач РФ

Дахадаева Патимат Махачевна – клин. ординатор ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Тырнова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лабораторно-диагностического отд. ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Marina A. Budkovaia – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg State University. E-mail: marina-laptijova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0219-1413

Svetlana A. Rebrova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0003-0451-8635

Sergey V. Ryazantsev – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0003-1710-3092

Vladimir V. Dvorianchikov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0002-0925-7596

Patimat M. Dakhadaeva – Clinical Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0009-0002-6701-6157

Elena V. Tyrnova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0002-8421-0499

Введение

В настоящее время выбор оптимальной тактики лечения пациентов, страдающих полипозным риносинуситом (ПРС), продолжает оставаться актуальным и широко обсуждаемым направлением в оториноларингологии. Приведенная ситуация обусловлена как медицинскими, так и социальными аспектами. Последние выражаются в высокой распространенности субклинических форм заболевания, рецидивах полипозного процесса, несмотря на проводимое консервативное или оперативное лечение. Отсутствие возможности долгосрочного контроля над течением ПРС, особенно при активации гнойного воспаления, часто становится причиной временной нетрудоспособности, а в ряде случаев требует госпитализации в стационар в связи с риском развития внутричерепных осложнений посредством риносинусогенного инфицирования. Данное заболевание встречается практически во всех возрастных группах населения, однако наибольшую долю составляют лица трудоспособного возраста, у которых временные рамки дебюта полипозного процесса достаточно широки и охватывают в среднем период 18–46 лет [1–4].

Хроническое течение воспалительного процесса при ПРС приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, особенно при наличии сопутствующей бронхолегочной патологии, аспириин-индуцированных респираторных заболеваний, атопии и т.д. [5]. Для выбора оптимальной тактики лечения таких коморбидных пациентов требуются организация, скоординированная работа целой команды специалистов, включающей оториноларингологов, аллергологов-иммунологов, пульмонологов, а также ревматологов, когда необходима дифференциальная диагностика эозинофильного гранулематозного полиангиита (ЭГПА).

В настоящее время приведенный мультидисциплинарный подход приобрел наиболее важное значение, поскольку существенно изменились представления о патофизиологических основах развития ПРС и, как следствие, пересмотрена стратегия лечения данного заболевания.

Особенности воспалительных реакций при ПРС

В соответствии с последней редакцией Европейского меморандума по риносинуситу и назальным полипам (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) 2020 г. ПРС выступает в качестве одного из фенотипов первичного хронического риносинусита. В основе развития данного заболевания лежит целый каскад воспалительных механизмов, происходящих на уровне тканей слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух и организма в целом, результатом которого выступает иммуноопосредованное ремоделирование слизистой оболочки, сопровождаемое ростом полипов.

Отдельное внимание уделяется определению эндотипа воспаления при ПРС, который классифицируется на T2- и не-T2-эндотип воспаления, объединяющий воспалительные реакции 1 и 3-го типа.

Основными участниками воспаления 1-го типа выступают Т-хелперные лимфоциты 1-го типа (Th1), врожденные лимфоидные клетки 1-го типа (ILC-1), цитотоксические лимфоциты (Tc1), натуральные киллеры (NK), Т1-эффекторные цитокины: интерферон γ (ИФН- γ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ)-12, 2, 6. Основными клетками-участниками выступают макрофаги. Этот иммунный ответ связан с вирусной, внутриклеточной бактериальной инфекциями, а также важен при опухолевых и аутоиммунных процессах.

Развитие T2-эндотипа воспаления ассоциировано с цитокинами 2-го типа. Согласно ряду исследований у пациентов с хроническим ПРС (ХПРС) T2-эндотип воспаления встречается наиболее часто – по последним данным, у 87% человек [6, 7]. Анализ территориального распространения T2-эндотипа воспаления среди населения, проведен-

ный в отдельных городах, странах и континентах, показал, что течение данного воспалительного процесса выявляется у 85% больных, проживающих в Бельгии, Нидерландах и Люксембурге, а также высоко выявление T2-воспаления у жителей Австралии (до 73%), Пекина (61%) [8].

На клеточном уровне в T2-воспалительном ответе задействованы различные клетки, такие как базофилы, эозинофилы, которые являются основными участниками T2-ответа, В-лимфоциты, естественные Т-киллеры (NK-Т-клетки), ILC-2, Th2, Т-цитотоксические клетки (Tc2) и ключевые цитокины: ИЛ-4, 5, 9, 13, 31. Этот тип иммунного ответа развивается на аллергены, яды, irritants, паразитарную и глистную инвазию.

Многие авторы отмечают плохой контроль над течением ПРС при проведении стандартного консервативного или хирургического лечения примерно у 30% пациентов, имеющих именно Th2-эндотип [9].

Третий тип воспалительной реакции наименее характерен для пациентов с ПРС. В иммунном ответе 3-го типа задействованы Th17, ILC-3, Tc17, цитокины ИЛ-17, 22, 23, 6, 8, трансформирующий фактор роста β , а основные клетки-участники – нейтрофилы. Этот иммунный ответ связан с ответом на внеклеточные бактериальные, грибковые инфекции и имеет значение при аутоиммунной патологии.

В отдельных публикациях сообщается о наличии сочетания нескольких типов воспаления, отличающихся активностью течения процесса, потенциалом разрушения эпителиальных клеток, глубиной поражения субэпителиального слоя и снижением уровня противовирусной или противомикробной активности [10]. Кроме того, Th2-лимфоциты могут менять свой фенотип, продуцируя цитокины T1-профиля: ИФН- γ , ФНО- α , например у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АтД) [11, 12].

Не исключается влияние на воспалительный профиль полипов носа и формирование эндотипа у пациентов с ПРС различных сопутствующих заболеваний. Согласно последним данным совместно с ПРС в комплекс взаимосвязанных T2-иммуноопосредованных заболеваний входят БА, аллергический ринит, АтД и эозинофильный эзофагит (ЭоЭ). По статистике, у 69% пациентов, страдающих ПРС, имеется по крайней мере одно сопутствующее воспалительное заболевание 2-го типа, а у 36% человек с хроническим риносинуситом с полипами носа диагностируется не менее двух сопутствующих воспалительных состояний 2-го типа [13].

При ПРС, ассоциированном с T2-воспалительным ответом, отмечаются неэффективность или непродолжительный ответ на применение топических и системных кортикостероидов, рост полипов в короткие сроки после проведенного оперативного лечения [14].

В соответствии с последней редакцией EPOS 2020 г. пациенты, исчерпавшие возможности стандартного лечения ПРС, нуждаются в идентификации основного эндотипа воспаления. Применительно к больным ПРС наличие T2-типа воспаления определяется в качестве ведущего механизма на основе жалоб на нарушения носового дыхания, снижение/отсутствие обоняния, наличие сопутствующей патологии в виде БА, атопии, аллергии, аспириин-индуцированного заболевания, повышение уровня эозинофилов в периферической крови и/или иммуноглобулина E (IgE), определяемого в ходе видеоэндоскопического исследования двустороннего полипозного процесса в полости носа, сопровождаемого продукцией эозинофильного муцина.

Новые возможности лечения ПРС, ассоциированного с T2-эндотипом

Только комплексный анализ состояния пациента и, в случае коморбидной патологии, обсуждение больного в рамках мультидисциплинарной команды, включающей аллерголо-

га-иммунолога, пульмонолога и других специалистов, позволяют наиболее точно определиться с показаниями для назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). При этом особого внимания заслуживает оценка эозинофилов в крови, которая включает определение как процентного, так и абсолютного количества эозинофилов (АКЭ). Расчет последнего производят, исходя из содержания в общем анализе крови лейкоцитов и эозинофилов в процентах по формуле: $АКЭ = \text{лейкоциты} (10^9/\text{л}) \times \text{эозинофилы} (\%) \times 10$.

Экспертами EPOS в коммуникации с членами Европейского форума по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases – EUFOREA) в качестве одного из критериев для назначения БТ обозначено количество эозинофилов в тканях ≥ 10 в поле зрения или АКЭ в крови ≥ 150 клеток/мкл [15]. При этом оценка АКЭ в крови представляет особый интерес не только на этапе подбора кандидатов для проведения ГИБТ, но и при непосредственном лечении пациентов с использованием моноклональных антител в условиях реальной клинической практики.

В настоящее время основными препаратами для проведения ГИБТ у пациентов с ПРС являются: омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на IgE, меполизумаб – гуманизированное моноклональное антитело против ИЛ-5, дупилумаб – человеческое моноклональное антитело, связывающееся с компонентом рецептора, ИЛ-4Rα (альфа-субъединица рецептора ИЛ-4), подавляющее, соответственно, двойную передачу сигналов ИЛ-4 и 13 [16]. При этом наибольшее количество работ как среди зарубежных, так и среди отечественных публикаций посвящено изучению эффективности и безопасности применения препарата дупилумаб при лечении ПРС, в том числе и у коморбидных пациентов. Повышенное внимание к данной молекуле обусловлено перспективными возможностями препарата таргетно блокировать пути передачи сигналов с ИЛ-4 и 13, что приводит к уменьшению концентрации большинства маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин, множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC – хемокин, регулируемый тимусом и активацией), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), что особо актуально для коморбидных в отношении БА пациентов. В результате прицельного воздействия на механизмы Т2-воспаления применение препарата дупилумаб уже на этапе III фазы клинических исследований SINUS-24 и SINUS-52 показало высокую эффективность в отношении купирования основных назальных симптомов тяжелого неконтролируемого ПРС и стабилизации БА.

Основные вопросы, связанные с развитием эозинофилии на фоне ГИБТ

Одними из первых сообщений о развитии эозинофилии периферической крови на фоне применения биологической терапии у пациентов с ПРС стали наблюдения, опубликованные по результатам III фазы клинических исследований SINUS-24 и SINUS-52. По итогам исследований авторами отмечено, что у некоторых пациентов, получавших дупилумаб, наблюдалась преходящая эозинофилия, не сопровождающаяся развитием каких-либо клинических проявлений. В обоих исследованиях описано временное, но незначительное увеличение среднего (не медианного) количества эозинофилов в крови у пациентов, получавших дупилумаб. При этом, согласно результатам SINUS-52, уже к концу 52-недельного периода лечения количество эозинофилов возвращалось к исходному уровню, установленному на этапе рандомизации. По мнению авторов, выявленная транзиторная эозинофилия в периферической крови во время применения дупилумаба обусловлена снижением уровня эотаксина-3, который предотвращает ми-

грацию эозинофилов из крови в ткани без ингибирования выработки эозинофилов или выхода их из костного мозга.

Заслуживает внимания и сообщение о выявлении у 4 пациентов серьезных нежелательных явлений (НЯ) во время клинических исследований препарата дупилумаб, сопровождающихся развитием эозинофилии: у одного больного установлен ЭГПА во время периода лечения, у другого зафиксирована эозинофилия, ассоциированная с артралгией, обострением БА и бессонницей. Еще один случай ЭГПА выявлен через 300 дней после однократного приема дупилумаба, а случай ЭГПА зарегистрирован у одного пациента из группы плацебо. При этом авторами не выявлено причинно-следственной связи между развитием ЭГПА и лечением дупилумабом [17].

Последующие долгосрочные наблюдения за изменением уровня абсолютного количества эозинофилов в цельной крови на фоне терапии дупилумабом у пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС в реальной клинической практике показали также постепенное, но не линейное увеличение АКЭ в цельной крови, начиная с 1-го месяца лечения и вплоть до 13-го месяца применения ГИБТ. Через 1 мес лечения средний уровень эозинофилов составил 300 клеток/мкл, через 4 мес – 700 клеток/мкл, через 7 мес – 500 клеток/мкл, через 10 мес – 700 клеток/мкл, через 13 мес – 400 клеток/мкл. При этом авторами отмечено, что уровень повышения абсолютного количества эозинофилов в крови варьировал в зависимости от наличия сопутствующего Т2-ассоциированного заболевания. Так, при сочетании ХПРС с АтД изменения АКЭ носили минимальный характер, а преходящее повышение эозинофилов с последующим их снижением зафиксировано у пациентов, страдающих сопутствующей БА. Наиболее значимые изменения в сторону снижения АКЭ установлены при ассоциации ПРС с ЭоЭ. При этом за весь период данного одноцентрового ретроспективного одномоментного продольного исследования серьезных НЯ не выявлено [18].

Анализ доступных источников выявил сообщения о значительном повышении эозинофилов крови более 5000 клеток/мкл на фоне применения препарата дупилумаб у пациентов с БА. Однако авторами не зафиксировано развития каких-либо клинических последствий [19, 20]. Сопоставимые данные получены в нашем наблюдательном исследовании, где у 5,1% больных в процессе лечения препаратом дупилумаб выявлена эозинофилия периферической крови 1500 клеток/мкл и выше к 4-му месяцу применения ГИБТ. Однако во время терапии отмечалось постепенное возвращение указанного показателя к исходным значениям с одновременным улучшением назальных симптомов ПРС и отсутствием значимых побочных эффектов в отношении эозинофилии [21].

В литературе появляются отчеты, где терапия дупилумабом вызывала острую эозинофильную пневмонию (ЭП) или рецидив хронической [22]. Проанализировав базу данных Системы отчетности о НЯ (The FDA Adverse Event Reporting System – FAERS) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) за 2017–2023 гг., получили 110 сообщений о возникновении ЭП на фоне терапии дупилумабом. ЭП развивалась в среднем от 5 нед до 7 мес от начала терапии дупилумабом [23]. По некоторым данным, ЭП может развиваться через 6 дней после начала приема дупилумаба [21]. У этих пациентов часто наблюдалась тяжелая БА с необходимостью приема системных кортикостероидов. В ряде случаев БА сочеталась с ПРС. Описаны случаи развития ЭП у пациентов с БА и ПРС после перехода с терапии моноклональными антителами против ИЛ-5 или рецепторов ИЛ-5 (ИЛ-5R) на терапию дупилумабом из-за недостаточного контроля ХПРС [24, 25]. Связь терапии дупилумабом с развитием ЭП и возможные механизмы продолжают изучаться.

Появились сообщения о появлении ЭГПА-подобных симптомов в ходе лечения дупилумабом. Сообщалось, что это пациенты с тяжелой БА и ПРС, получавшие системные глюкокортикостероиды и переведенные с терапии против ИЛ-5 на терапию против ИЛ-4/13. Возможно, у данных пациентов имел место несвоевременно диагностированный (латентный) ЭГПА [26–28].

Отсутствие описанных НЯ у пациентов, получавших дупилумаб по поводу АгД и ЭоЭ, представляет интерес и требует дальнейшего изучения [19]. Возможно, это связано с еще недостаточным количеством данных.

Проводя анализ возможных причин развития эозинофилии в периферической крови, нельзя не коснуться вопросов нормальной физиологии. Эозинофилы – это клетки врожденного иммунитета. Они являются лейкоцитами, обитающими в тканях, а в кровеносном русле содержание эозинофилов составляет менее 5%. Данные клетки развиваются из предшественников CD34+ИЛ5Rα+, которые, в свою очередь, возникают из общих миелоидных клеток-предшественников в костном мозге.

В физиологических условиях эозинофилы обнаруживаются в тимусе, селезенке, лимфатических узлах, легких, молочной железе, Пейеровых бляшках кишечника, молочной железе, матке, жировой ткани, поддерживая иммунный гомеостаз и целостность тканей. Эозинофильная инфильтрация сердца, кишечника, пищевода, дыхательных путей, кожи, печени и желчных протоков, центральных и периферических нервов наблюдается при воспалительных заболеваниях. Выделяют активированный фенотип эозинофилов, который формируется под действием ИЛ-5, 3, 33, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и регуляторный фенотип, который наблюдается в тканях (резидентные эозинофилы). В тканях период жизни эозинофильных гранулоцитов зависит от локального воздействия медиаторов воспаления – ИЛ-4, 5, простагландина E2, фактора активации тромбоцитов и других, выделяемых элементами микроокружения и самими эозинофилами [29]. Эозинофилы являются одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом, при этом формирование различных эффекторных функций эозинофилов происходит также с участием различных цитокинов, среди которых применительно к ГИБТ представлял особый интерес ИЛ-4, 5 и 13 [30].

В структуре зрелых эозинофильных лейкоцитов содержится множество сформированных гранул, внутри которых присутствуют различные предварительно сформированные факторы роста, хемокины и цитокины (ИЛ-2, 4, 5 и 13). Отложение данных специфических гранул в тканях может приводить к развитию ряда патологических состояний, связанных с эозинофильной инфильтрацией [31].

Различные виды белков, содержащихся в гранулах зрелых эозинофилов, обладают высокой токсичностью по отношению к эпителиальным клеткам дыхательных путей, клеткам сердечной мышцы и эндотелию. В этой связи массивная эозинофильная инфильтрация может стать причиной развития респираторной дисфункции и повреждения целых систем органов [32]. По данной причине контроль за изменением уровня эозинофилов в крови как на этапе планирования назначения ГИБТ у пациентов с ПРС, так и при ее непосредственном проведении приобретает принципиально важное значение.

В настоящее время под термином «эозинофилия» понимается увеличение АКЭ > 500 клеток/мкл. Данное состояние классифицируется по степеням, где легкая эозинофилия определяется как 500–1500 эозинофилов/мкл, умеренная – 1500–5000 клеток/мкл, а тяжелая – > 5000 эозинофилов/мкл. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития эозинофилии, разнообразны. Первичная эозинофилия имеет клональный характер, развивается при опу-

холях миелоидного ряда и ассоциирована с патогенными вариантами генов. Вторичная, реактивная эозинофилия возникает вследствие паразитарных заболеваний, инфекции, аутоиммунных заболеваний, заболеваний легких, желудочно-кишечного тракта, аллергических заболеваний, реакций в ответ на применение различных препаратов или при наличии злокачественных новообразований.

О развитии гиперэозинофильного синдрома говорят при АКЭ > 1500 клеток/мкл. Данный термин целесообразнее применять при отсутствии верифицированных причин развития эозинофилии тканей, но при наличии сохраняющейся эозинофилии в течение не менее 6 мес и признаков повреждения органов [33]. Данное патологическое состояние чаще всего сопровождается повреждением кожи, дыхательных путей, сердца и центральной нервной системы.

Соответственно, выявляемая эозинофилия периферической крови на фоне применения ГИБТ у пациентов с Т2-ассоциированными заболеваниями, в том числе и с ПРС, требует повышенного внимания и создания комплексных мер по контролю и возможности своевременной коррекции установленных нарушений. Случаи гиперэозинофилии, описанные при лечении дупилумабом, чаще являются транзиторными, не связанными с клиническими проявлениями. Данная клиническая ситуация требует тщательного наблюдения и исключения заболеваний, связанных с гиперэозинофилией.

Заключение

Подходы к лечению ПРС существенно изменились и носят дифференцированный характер. В современных условиях эозинофилы периферической крови стоит рассматривать не только в качестве важного маркера при определении ведущего эндотипа воспалительной реакции при планировании ГИБТ у пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС и другими Т2-ассоциированными заболеваниями, но и как важный, доступный в повседневной клинической практике маркер развития различных патологических состояний или формирования временных транзиторных реакций в ответ на БТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

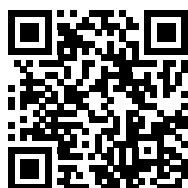
Литература/References

1. Рязанцев С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2017;2(87):162-9 [Ryazantsev SV. Tactics of treatment of polyposis rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;2(87):162-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2017-2-162-169
2. Будкова М.А., Рязанцев С.В. Комплексная оценка эффективности и безопасности консервативной терапии хронического риносинусита. *Российская ринология*.

- 2020;28(3):125-31 [Budkovaia MA, Ryazantsev SV. Comprehensive assessment of the effectiveness and safety of conservative treatment of chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2020;28(3):125-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosrino202028031125
3. Савлевич Е.Л., Черенкова В.А., Молодницкая А.Ю. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита. *Медицинский Совет*. 2020;(16):73-8 [Savlevich EL, Cherenkova VA, Molodnitskaia AY. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):73-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2020-16-73-78
 4. Павлуш Д.Г., Гилифанов Е.А., Дюйзен И.В., и др. Анализ заболеваемости пациентов полипозным риносинуситом разных возрастных групп в Приморском крае за период 2015–2019 гг. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):51-6 [Pavlush DG, Gilifanov EA, Dyuzen IV, et al. Analysis of incidence of patients with polypous rhinosinusitis of different age groups in Primorsky Krai for period of 2015–2019. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(1):51-6 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-1-51-56
 5. Муллол Дж., Азар А., Буххайт К.М., и др. Хронический риносинусит с полипами носа: качество жизни в эпоху биологических препаратов. *Клиника аллергии. Иммунология. Практика*. 2022;10(9):1434-53 [Mullol Dz, Azar A, Bukhkhait KM, et al. Khronicheskii rinosinusit s polipami nosa: kachestvo zhizni v epokhu biologicheskikh preparatov. *Klinika allergii. Immunologiya. Praktika*. 2022;10(9):1434-53 (in Russian)].
 6. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812-2820.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2019.05.009
 7. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739. DOI:10.1002/alr.22741
 8. Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):318-25. DOI:10.1016/j.janai.2020.01.013
 9. Ларин Р.А., Мокеева П.П., Гришин А.С. Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(2):51-8 [Larin RA, Mokeeva PP, Grishin AS. Experience of biological therapy in severe forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the conditions of regional healthcare. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(2):51-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino2022880251
 10. Viksne RJ, Sumeraga G, Pilmane M. Endotypes of Chronic Rhinosinusitis with Primary and Recurring Nasal Polyps in the Latvian Population. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5159. DOI:10.3390/ijms25105159
 11. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest*. 2000;106(1):25-35. DOI:10.1172/JCI9199
 12. Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Krüger K, et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):329-37. DOI:10.1067/mai.2002.121460
 13. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int*. 2018;27(2):56-65. DOI:10.1007/s40629-017-0048-5
 14. Khan A, Gouia I, Kamat S, et al. Type 2 inflammation-related comorbidities among patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, and atopic dermatitis. *Eur Respir J*. 2020;56:232. DOI:10.1183/13993003.congress-2020.23
 15. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023;61(3):194-202. DOI:10.4193/Rhin22.489
 16. Будкова М.А., Рязанцев С.В., Дворянчиков В.В., и др. Перспективы применения биологической терапии при полипозном риносинусите и других Т2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):16-20 [Budkovaia MA, Ryazantsev SV, Dvoryanchikov VV, et al. Prospects for the Use of Biological Therapy in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Other T2-Associated Immuno-Mediated Inflammatory Diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(18):16-20 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-18-16-20
 17. Bachert C, Han JK, 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;394(10209):1638-60. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
 18. Jansen F, Becker B, Eden JK, et al. Dupilumab (Dupixent®) tends to be an effective therapy for uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real data of a single-centered, retrospective single-arm longitudinal study from a university hospital in Germany. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(4):1741-75. DOI:10.1007/s00405-022-07679-y
 19. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2695-709. DOI:10.1016/j.jaip.2022.05.019
 20. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
 21. Zhou X, Yang G, Zeng X, et al. Dupilumab and the potential risk of eosinophilic pneumonia: case report, literature review, and FAERS database analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1277734. DOI:10.3389/fimmu.2023.1277734
 22. Реброва С.А., Будкова М.А., Рязанцев С.В. Гиперэозинофилия при лечении дупилумабом у пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2025;24(1):21-9 [Rebrova SA, Budkovaia MA, Ryazantsev SV. Hypereosinophilia during dupilumab treatment in patients with severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Otorhinolaryngology*. 2025;24(1):21-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2025-1-21-29
 23. Nakashima D, Mori E, Otori N. A case of recurrent chronic eosinophilic pneumonia after switching from benralizumab to dupilumab. *Respir Med Case Rep*. 2024;47:101968. DOI:10.1016/j.rmcr.2023.101968
 24. Eger L, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R1 to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2913-95. DOI:10.1016/j.jaip.2021.02.042
 25. Nishiyama Y, Koya T, Nagano K, et al. Two cases of dupilumab-associated eosinophilic pneumonia in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis: IL-5-driven pathology? *Allergol Int*. 2022;71(4):548-51. DOI:10.1016/j.alit.2022.03.005
 26. Rogers L, Jesenak M, Bjerner L, et al. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir Med*. 2023;218:107414-S0954-6111(23)00302-5. DOI:10.1016/j.rmed.2023.107414
 27. Kai M, Vion PA, Boussoir S, et al. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature. *RMD Open*. 2023;9(3):e003300. DOI:10.1136/rmdopen-2023-003300
 28. Yamazaki K, Nomizo T, Hatanaka K, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after treatment with dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2022;1(3):180-8. DOI:10.1016/j.jacig.2022.03.006
 29. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*. 2009;101:81-121. DOI:10.1016/S0065-2776(08)01003-1
 30. Прилуцкий А.С., Сорокина О.В., Прилуцкая О.А., Баранова О.В. Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии*. 2023;(1):5-15 [Prilutskij AS, Sorokina OV, Prilutskaja OA, Baranova OV. Eosinophils in normal and pathological conditions. Structure, mediators, development. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2023;(1):5-15 (in Russian)]. DOI:10.53529/2500-1175-2023-1-5-15
 31. Tajima K, Katagiri T. Deposits of eosinophil granule proteins in eosinophilic cholecystitis and eosinophilic colitis associated with hypereosinophilic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1996;41(2):282-8. DOI:10.1007/BF02093816
 32. Slungaard A, Mahoney JR Jr. Bromide-dependent toxicity of eosinophil peroxidase for endothelium and isolated working rat hearts: a model for eosinophilic endocarditis. *J Exp Med*. 1991;173(1):117-26. DOI:10.1084/jem.173.1.117
 33. Dispenza MC, Bochner BS. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(3):191-201. DOI:10.1007/s11899-018-0448-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU