

Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой

Д.О.Тимошенко¹ ✉, К.С.Павлова¹, О.М.Курбачева^{1,2}, М.Е.Дынева¹, Н.И.Ильина¹⁻³, И.П.Шиловский¹, А.С.Дворников³, М.Р.Хаитов^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Полипозный риносинусит (ПРС) часто сопутствует бронхиальной астме (БА). Подобное сочетание приводит к более тяжелому течению обеих патологий и обуславливает рост частоты и тяжести обострений как БА, так и ПРС. В настоящее время ключевой стратегией в терапии тяжелой БА (ТБА) является применение генно-инженерных иммунобиологических препаратов (ГИБП), которые также могут оказывать влияние на симптомы ПРС с учетом общности механизмов, составляющих основу патогенеза данных заболеваний. **Целью** исследования явилась оценка влияния терапии ГИБП на течение ПРС, сочетающегося с ТБА. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное когортное исследование были включены пациенты ($n = 49$) с ПРС в сочетании с ТБА. Пациенты были распределены на 4 группы (1–4-я) и получали дупилумаб ($n = 20$), бенрализумаб ($n = 15$), меполизумаб ($n = 7$), омализумаб ($n = 7$) соответственно. Пациенты получали ГИБП ≥ 12 мес. ($\min - 12,0$ мес.; $\max - 52,2$ мес.). Исходно и в процессе терапии оценивались уровень контроля над БА с помощью опросника по контролю над БА (*Asthma Control Test* – ACT), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, число обострений БА, а также тяжесть симптомов ПРС с помощью опросника *SinoNasal Outcome Test-22* (SNOT-22) и количество хирургических вмешательств на полость носа и придаточных пазух носа. Безопасность терапии оценивалась с помощью данных обследования и регистрации нежелательных явлений. **Результаты.** У всех пациентов достигнуто статистически значимое улучшение контроля над БА, функциональных показателей внешнего дыхания, снижение числа обострений БА, при которых требуется терапия системными глюкокортикостероидами, при этом статистически значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$). При оценке влияния терапии на течение ПРС показано статистически значимое улучшение контроля для всех групп (Δ SNOT-22: $(-67,3) \pm 23,7$, $p < 0,001$; $(-26,1) \pm 24,6$, $p < 0,001$; $(-34,0) \pm 23,5$, $p = 0,016$; $(-35,1) \pm 25,1$, $p = 0,025$), снижение числа операций после назначения терапии (Δ числа операций: $(-5,2) \pm 8,6$, $p < 0,001$; $(-3,7) \pm 3,3$, $p = 0,002$; $(-3,6) \pm 2,4$, $p = 0,036$; $(-1,6) \pm 1,4$, $p = 0,010$). При терапии дупилумабом показано большее влияние на улучшение контроля над ПРС по данным опросника SNOT-22 по сравнению с таковым при терапии бенрализумабом ($p = 0,001$) и меполизумабом ($p = 0,034$). **Заключение.** ГИБП, применяемые в настоящее время для лечения ТБА, оказывают положительное действие на симптомы сопутствующего ПРС, однако при этом отмечен ряд ограничений, в частности, недостаточное влияние на процессы ремоделирования и формирования полипозной ткани. По результатам исследования подтверждена актуальность дальнейшего поиска перспективных мишеней для создания новых лекарственных препаратов, при помощи которых решаются поставленные клинические задачи.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полипозный риносинусит, T2-воспаление, иммунобиологическая терапия, моноклональные антитела.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00272 (URL: <https://rscf.ru/project/19-15-00272/>).

Этическая экспертиза. Протокол настоящего исследования был одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 13 от 16.10.17). До включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие.

© Тимошенко Д.О. и соавт., 2023

Для цитирования: Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И., Шиловский И.П., Дворников А.С., Хаитов М.Р. Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 600–610. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-600-610

Impact of biologicals on chronic rhinosinusitis with nasal polyps in combination with severe asthma

Daria O. Timoshenko¹ ✉, Ksenia S. Pavlova¹, Oksana M. Kurbacheva^{1,2}, Miramgul E. Dyneva¹, Natalia I. Ilina¹⁻³, Igor P. Shilovskiy¹, Anton S. Dvornikov³, Musa R. Khaitov^{1,3}

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, 115522, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is often associated with asthma. This combination aggravates the course of both conditions, including the frequency and severity of asthma and CRSwNP exacerbations. Currently, the main strategy in the treatment of severe asthma is the use of biologicals, which may also impact CRSwNP symptoms, considering the similarity of pathogenic mechanisms of these diseases. **The aim** of our study was to evaluate the impact of biological therapy on CRSwNP in combination with severe asthma. **Methods.** 49 patients with CRSwNP and severe asthma were included in a single-center prospective cohort study. Patients were divided into 4 groups: dupilumab ($n = 20$), benralizumab ($n = 15$), mepolizumab ($n = 7$), and omalizumab ($n = 7$). Patients received the biologicals for at least 12 months ($min - 12.0$ months; $max - 52.2$ months). Asthma control (ACT, FEV₁, the number of asthma exacerbations) and CRSwNP control (SNOT-22, the number of nasal and sinus surgeries) were evaluated at baseline and during treatment. The safety of therapy was assessed by the examination results and the reported adverse events. **Results.** We observed statistically significant improvements in asthma control, respiratory function, and a decrease in the number of asthma exacerbations with the use of biologicals in all groups. However, there were no statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$). As for CRSwNP, we found the statistically significant improvements in symptoms (Δ SNOT-22 – $(-67,3) \pm 23,7, p < 0,001$; $(-26,1) \pm 24,6, p < 0,001$; $(-34,0) \pm 23,5, p = 0,016$; $(-35,1) \pm 25,1, p = 0,025$) and a decrease in the number of surgeries after therapy (Δ number of surgeries – $(-5,2) \pm 8,6, p < 0,001$; $(-3,7) \pm 3,3, p = 0,002$; $(-3,6) \pm 2,4, p = 0,036$; $(-1,6) \pm 1,4, p = 0,010$), in all groups. At the same time, dupilumab showed a greater improvement of CRSwNP control according to the SNOT-22 questionnaire than benralizumab ($p = 0.001$) and mepolizumab ($p = 0.034$). **Conclusion.** Biologicals currently used to treat severe asthma have a beneficial effect on concomitant CRSwNP. However, not all biologicals are characterized by an effect on the processes of polyposis tissue remodeling and formation. Our study confirms the relevance of searching for other potential targets for the development of the new biologicals to address the identified clinical needs.

Key words: asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, T2-inflammation, immunobiological therapy, biologicals, biologics, monoclonal antibodies.

Conflict of interest. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No.19-15-00272 (URL: <https://rscf.ru/project/19-15-00272>).

Ethical expertise. The protocol of this study was approved by the Ethics Committee of the National Research Center – Institute of Immunology of Federal Medical-Biological Agency of Russia (protocol No.13 dated 16.10.17). All participants gave their written consent before enrollment in the study.

© Timoshenko D.O. et al., 2023

For citation: Timoshenko D.O., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I., Shilovskiy I.P., Dvornikov A.S., Khaitov M.R. Impact of biologicals on chronic rhinosinusitis with nasal polyps in combination with severe asthma. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 600–610 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-600-610

Несмотря на то, что тяжелая бронхиальная астма (ТБА) встречается не более чем у 5–10 % пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА), на ее лечение приходится самая высокая доля затрат. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении терапевтически резистентной ТБА является применение моноклональных антител (МАТ), что позволяет улучшить контроль над симптомами и снизить число тяжелых обострений, предотвратить будущие риски, связанные с осложнениями как самой болезни, так и побочным действием других препаратов, главным образом, системных глюкокортикостероидов (сГКС) [1, 2]. Для достижения наилучших результатов выбор генно-инженерного иммунобиологического препарата (ГИБП) должен быть целенаправленным и фенотип-ориентированным, основанным на понимании роли ключевых патогенетических факторов, отвечающих за развитие воспалительного ответа при БА [3].

На основе гистологических исследований биопсийного материала из легких больных ТБА выделены как минимум 2 эндотипа. Наиболее распространенным и изученным среди всех пациентов с ТБА является эозинофильный эндотип (часто называемый Т2-эндотип, или *Type 2 inflammation*), который отличается высокой активностью цитокинов, присущих для клеток 2-го типа, — Th2 (Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа) и / или ILC2 (врожденных лимфоидных клеток 2-го типа) — интерлейкинов (IL)-4, -5, -9 и -13, и утолщением базальной мембраны.

Преимущественное доминирование Th₂-лимфоцитарного ответа свойственно для ТБА, клинически ассоциированной с аллергией (атопическая БА), для которой характерны ранний дебют заболевания, ас-

социация с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, конъюнктивитом, наличие сенсибилизации (наличие аллерген-специфических иммуноглобулинов E (sIgE)) к респираторным аллергенам и связь обострения БА с воздействием причинно-значимого аллергена [4, 5]. При неаллергической эозинофильной БА, как, например, при БА, ассоциированной с полипозным риносинуситом (ПРС) и непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (НПВП-индуцированная БА или аспириновая триада), отмечается повышение активности ILC2 под действием нескольких факторов [6]. У лиц с дезадаптацией иммунного ответа в дыхательных путях в ответ на повреждающее воздействие различных триггерных факторов (поллютанты, в т. ч. табачный дым, промышленные загрязнители воздуха, некоторые вирусы) из респираторного эпителия высвобождаются т. н. алармины: тимусный стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* – TSLP), IL-25 и IL-33, которые связываются с рецепторами ILC2 и активируют их [7–12]. При этом у пациентов с БА и ПРС отмечается высокий уровень экспрессии гена *IL37*, что может свидетельствовать об участии цитокина IL-37 в компенсаторных противовоспалительных механизмах [13, 14].

Сочетание БА с ПРС является предиктором более тяжелого течения БА и большего числа обострений [15]. ПРС, в свою очередь, является наиболее тяжелой формой из всех риносинуситов как с клинической, так и с терапевтической точек зрения, т. к. течение заболевания может быть не только агрессивным, но и устойчивым к проводимому лечению [16–18]. ПРС характеризуется образованием и рецидивирующей

щим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами [19]. Поскольку основу патогенеза БА и ПРС составляют общие триггерные факторы и механизмы развития воспаления, справедливым является суждение о том, что препараты, применяемые при БА, должны оказывать влияние и на течение ПРС [20].

На сегодняшний день в терапии ТБА уже успешно используются антитела, связывающие IgE (омализумаб), антагонисты IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (бенрализумаб), а также антитела, избирательно связывающиеся с α -цепью рецептора IL-4 / 13 (дупиумаб), а также антагонисты TSLP. Разработаны и продолжаются исследования ГИБП — антагонистов IL-13 (лебрикизумаб, тралокинумаб), антагониста IL-17 (секукинумаб) и его рецептора (бродалумаб), антагониста IL-33 (этокимаб) [21]. Все уже известные и применяемые при ТБА МАТ были также изучены в отношении ПРС, но на сегодняшний день убедительная доказательная база была собрана только для дупиумаба, омализумаба и меполизумаба, что позволило выделить ПРС как отдельное показание в инструкциях к данным препаратам [22].

Очень важно понимание физиологических функций цитокинов и их рецепторов, которые отбираются в качестве мишеней для создания МАТ, с учетом сложных межклеточных взаимодействий и аутокринных механизмов в регуляции иммунного ответа. Изучение молекулярных и клеточных механизмов патогенеза БА в сочетании с ПРС позволит выявить новые кандидатные биомаркеры, которые в дальнейшем могут быть использованы для создания перспективных ГИБП. По результатам данного исследования осуществлялась оценка влияния МАТ, эффекты которых изучены ранее в рамках контролируемых исследований в отношении ПРС, а также их долгосрочная эффективность и безопасность в условиях рутинной клинической практики.

Целью исследования явилась оценка влияния генно-инженерной иммунобиологической терапии (ГИБТ) на течение ПРС в сочетании с ТБА.

Материалы и методы

На базе отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА) с ноября 2018 г. по апрель 2023 г. проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. Протокол исследования № 13 от 16.10.17 был одобрен Комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА.

До включения в исследование у всех участников получено письменное добровольное информированное согласие.

В исследование были включены пациенты ($n = 49$: 15 (32,6 %) мужчин, 31 (67,4 %) женщина; возраст — 18–70 лет) с ТБА и сопутствующим ПРС, имеющие показания для назначения ГИБТ в связи с неконт-

ролируемым течением ТБА. В зависимости от назначенного ГИБП пациенты были распределены на 4 группы (1–4-я) получавших дупиумаб ($n = 20$), бенрализумаб ($n = 15$), меполизумаб ($n = 7$), омализумаб ($n = 7$) соответственно.

На этапе скрининга у всех пациентов проводилось общеклиническое, аллергологическое и инструментальное обследование, на основании которого определялся фенотип и эндотип ТБА, в соответствии с которыми назначалась терапия препаратами дупиумаб, бенрализумаб, меполизумаб, омализумаб. Терапия проводилась в соответствии с режимом дозирования для лечения ТБА, описанным в инструкции к каждому из препаратов. Все пациенты, включенные в исследование, получали ГИБТ ≥ 12 мес. (максимальный срок терапии — 52,2 мес.). До начала терапии и через 12 мес. после инициации терапии у каждого пациента оценивался контроль над симптомами БА с помощью опросника по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ), фиксировались показатели функции внешнего дыхания, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %_{долж.}), уточнялось число обострений БА за предшествующие 12 мес., при которых требовалась терапия сГКС.

При оценке тяжести течения ПРС устанавливалось количество предшествующих хирургических вмешательств на полости носа и околоносовых пазух, контроль над симптомами ПРС оценивался с использованием опросника по контролю над исходом болезней носа и околоносовых пазух (*Sino-Nasal Outcome Test-22* — SNOT-22) [23]. Долгосрочная безопасность проводимой терапии оценивалась с помощью данных общеклинического, физикального, инструментального обследования; регистрировались также все нежелательные явления.

В качестве первичной конечной точки исследования проводилась оценка изменений результатов тестирования по опроснику SNOT-22 через 12 мес. после инициации ГИБТ, в качестве вторичной конечной точки — необходимость повторных оперативных вмешательств по поводу ПРС.

Полученные данные анализировались с помощью программного обеспечения для статистической обработки данных, включая MS Excel и Jamovi. Описательный статистический анализ проводился с использованием таких параметров, как среднее арифметическое, мода, медиана, стандартное отклонение. Сравнительный анализ количественных данных между несвязанными совокупностями производился с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Сравнительный анализ количественных данных между связанными совокупностями проводился с помощью критерия Уилкоксона. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая и клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1, 2, при этом показано, что пациенты всех групп до начала ГИБТ были однородны по возрасту ($p > 0,05$), тяжести БА ($p > 0,05$ — для АСТ,

Таблица 1
Общая характеристика участников исследования
Table 1
General characteristics of the study participants

Показатель	1-я группа (дупилумаб)	2-я группа (бенрализумаб)	3-я группа (меполизумаб)	4-я группа (омализумаб)
Число пациентов	20	15	7	7
Пол:				
• мужской	9	4	2	2
• женский	11	11	5	5
Средний возраст, годы	42,6 ± 13,6	49,9 ± 15,5	46,7 ± 11,7	46,7 ± 15,8
Наличие атопии, n (%)	10 (50)	6 (40)	3 (42,9)	7 (100)
Наличие непереносимости НПВП, n (%)	14 (70)	8 (53,3)	5 (71,4)	3 (42,9)
Смена препарата, n	0	1	1	0
Продолжительность терапии, мес.	17,4 ± 6,6	21,2 ± 15,7	17,8 ± 11,7	13,8 ± 1,9

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 2
Изменение клинических показателей на фоне проведения генно-инженерной иммунобиологической терапии
Table 2
Changes in clinical parameters during immunobiological therapy

Показатель	Препарат			
	дупилумаб (1-я группа)	бенрализумаб (2-я группа)	меполизумаб (3-я группа)	омализумаб (4-я группа)
SNOT-22, средний балл:				
• до терапии	82,9 ± 19,1	69,3 ± 20,8	62,2 ± 21,5	60,4 ± 22,4
• через 12 мес.	15,5 ± 11,1	43,2 ± 27,1	28,3 ± 11,1	25,3 ± 25,2
Значение <i>p</i> для изменения SNOT-22	< 0,001	< 0,001	0,016	0,025
АСТ, средний балл:				
• до терапии	15,2 ± 3,9	12,9 ± 3,1	12,4 ± 2,0	13,4 ± 4,7
• через 12 мес. терапии	23,8 ± 1,5	22,2 ± 2,2	23,3 ± 1,3	21,6 ± 3,1
Значение <i>p</i> для изменения АСТ	< 0,001	< 0,001	0,022	< 0,001
Среднее количество операций:				
• до терапии	5,2 ± 8,5	3,8 ± 3,4	3,8 ± 2,7	1,7 ± 1,5
• после терапии	0	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,4	0,3 ± 0,5
Значение <i>p</i> для изменения числа операций	< 0,001	0,002	0,036	0,010
Среднее число обострений БА:				
• за 12 мес. до терапии	2,3 ± 1,1	2,5 ± 1,0	3,3 ± 1,2	3,0 ± 1,4
• на фоне терапии	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,5
Значение <i>p</i> для изменения числа обострений	< 0,001	< 0,001	0,021	< 0,001
ОФВ ₁ , %:				
• до терапии	68,9 ± 10,9	65,1 ± 12,6	69,1 ± 14,7	60,5 ± 11,6
• через 12 мес. терапии	94,2 ± 10,3	89,3 ± 15,2	96,0 ± 9,5	83,1 ± 19,3
Значение <i>p</i> для изменения ОФВ ₁	< 0,001	< 0,001	0,022	< 0,001

Примечание: SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22) – синусно-назальный итоговый тест-22; АСТ (Asthma Control Test) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

ОФВ₁, числа обострений БА), оценке симптомов ПРС при помощи SNOT-22 ($p > 0,05$), а также наличие лекарственной непереносимости НПВП ($p > 0,05$).

Пациенты, получавшие дупилумаб, отличалась исходно бóльшим количеством оперативных вмеша-

тельств ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о более тяжелом течении ПРС. Во все группы были включены пациенты с атопией, однако среди получавших омализумаб число пациентов с атопией было значимо выше (100 %) по сравнению с таковым в группе по-

лучавших бенрализумаб ($p = 0,045$). Различия между другими группами в отношении наличия атопии были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Говоря об эффективности в отношении симптомов БА, у пациентов всех 4 групп достигнуто статистически значимое улучшение контроля по данным опросника АСТ (Δ АСТ: $8,6 \pm 3,7$, $p < 0,001$; $9,3 \pm 4,0$, $p < 0,001$; $10,6 \pm 2,5$, $p = 0,022$; $8,1 \pm 2,5$, $p < 0,001$ – для дупилумаба, бенрализумаба, меполизумаба и омализумаба соответственно). Более того, на фоне лечения ГИБП у пациентов всех 4 групп отмечено достоверное улучшение функциональных показателей внешнего дыхания (средняя Δ ОФВ₁ для 1-й группы – $26,3 \pm 13,6$, $p < 0,001$; 2-й – $24,2 \pm 16,9$, $p < 0,001$; 3-й – $26,8 \pm 18,8$, $p = 0,022$; 4-й – $22,6 \pm 9,3$, $p < 0,001$), а также выраженное снижение числа обострений БА, при которых требуется терапия сГКС (средняя Δ числа обострений за предшествующие 12 мес. для 1-й группы – $(-2,2) \pm 1,1$, $p < 0,001$; 2-й – $(-2,3) \pm 1,0$, $p < 0,001$; 3-й – $(-3,1) \pm 1,1$, $p = 0,021$; 4-й – $(-2,7) \pm 1,1$, $p < 0,001$) (см. табл. 2). При сравнительном анализе изменений АСТ, ОФВ₁, а также числа обострений БА статистически значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$). Таким образом, в рамках данного ограниченного клинического исследования продемонстрирована эффективность всех изучаемых препаратов при назначении согласно выбранному фенотипу в отношении улучшения контроля над симптомами БА и снижения числа обострений.

По результатам анализа влияния терапии ГИБП на течение ПРС отмечено, что для всех групп МАТ первичная и вторичная конечные точки были достигнуты, что выражалось в достоверном улучшении контроля по SNOT-22 (Δ SNOT-22 для 1-й группы – $(-67,3) \pm 23,7$, $p < 0,001$; 2-й – $(-26,1) \pm 24,6$, $p < 0,001$; 3-й – $(-34,0) \pm 23,5$, $p = 0,016$; 4-й – $(-35,1) \pm 25,1$, $p = 0,025$) и снижении числа операций после назначения терапии (Δ числа операций для 1-й группы – $(-5,2 \pm 8,6$, $p < 0,001$; 2-й – $(-3,7 \pm 3,3$, $p = 0,002$; 3-й – $(-3,6) \pm 2,4$, $p = 0,036$; 4-й – $(-1,6) \pm 1,4$, $p = 0,010$) (см. табл. 2).

При сравнительном анализе показателей у пациентов исследуемых групп продемонстрировано большее влияние на улучшение контроля над ПРС при терапии дупилумабом по данным опросника SNOT-22 по сравнению с таковым при терапии бенрализумабом ($p = 0,001$) и меполизумабом ($p = 0,034$); разница при попарном сравнении других групп оказалась статистически незначимой.

На фоне терапии дупилумабом у всех пациентов при контрольном эндоскопическом исследовании оториноларингологом отмечено уменьшение размеров полипов до полного исчезновения в некоторых случаях, а также снижение объема полипозной ткани в верхнечелюстных пазухах, подтвержденное результатами компьютерной томографии (КТ) (что было не так характерно для других изучаемых в рамках данного ограниченного клинического исследования ГИБП). В группе получавших омализумаб также отмечен хороший эффект, выраженный в уменьшении интенсивности симптомов и предотвращении реци-

дивов, при этом сенсibilизация к респираторным аллергенам была подтверждена у всех пациентов этой группы. Соответственно, можно предположить, что эффекты омализумаба могут быть максимально реализованы при атопическом фенотипе ПРС.

Следует отметить, что при недостаточной эффективности в отношении улучшения симптомов ПРС у пациентов, получающих терапию бенрализумабом ($n = 1$) и меполизумабом ($n = 1$), в дальнейшем потребовалась смена ГИБП на дупилумаб. Поскольку в группу получавших дупилумаб изначально были включены пациенты с более тяжелым течением ПРС (по количеству повторных оперативных вмешательств и необходимости применения сГКС), с учетом скорости наступления терапевтического эффекта (восстановление носового дыхания и обоняния уже после первых инъекций в течение 2–4 нед.) и уменьшения объема полипозной ткани, вплоть до полного исчезновения, можно отметить наибольший эффект дупилумаба в отношении ПРС в сравнении с другими изучаемыми препаратами.

В целом безопасность применения изучаемых в рамках данного ограниченного исследования ГИБП (дупилумаб, бенрализумаб, меполизумаб, омализумаб) можно оценить как высокую: анафилактических или локальных реакций не отмечено. Выявлены особенности в отношении определенных ГИБП, обусловленные механизмом действия и описанные в инструкции к данным препаратам как наиболее характерные. У 14 (70 %) получавших дупилумаб отмечено повышение уровня эозинофилов, при этом для пациентов данного исследования это было клинически незначимо. У 2 (13,3 %) получавших бенрализумаб пациентов с экстремально высоким исходным уровнем эозинофилов периферической крови ($> 4\,500$ кл. / мкл) после 1-го введения препарата в течение 2 ч отмечена гипертермическая реакция (повышение температуры тела до 38°C), разрешившаяся на фоне введения сГКС в течение 2 ч. Данная реакция могла быть обусловлена прямым цитотоксическим действием бенрализумаба и описана в литературных источниках [24]. При последующих введениях бенрализумаба данные реакции не повторялись. При оценке долгосрочной безопасности используемых ГИБП повышения частоты бактериальных, грибковых, паразитарных или иных инфекций не отмечено.

У некоторых пациентов выявлены характерные особенности клинического течения ПРС, а также трудности при проведении ГИБТ. С целью демонстрации данных аспектов в условиях реальной практики приводится клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Ж. 30 лет обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке, приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой светлой мокротой, заложенность носа, боли и чувство распирания в области левого глаза, отсутствие обоняния.

Анамнез заболевания: страдает БА и ПРС в течение последних 12 лет. В качестве базисной ингаляционной терапии получает будесонид / формотерол (960 / 27 мкг в сут-

ки), монтелукаст (10 мг в сутки), сГКС (дипроспан 1,0 мл внутримышечно > 4 раз в год), при этом перечисленные жалобы сохраняются, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах адrenoцепторов — до 6 раз в сутки, оценка по АСТ — 13 баллов, SNOT-22 — 98 баллов, потребность в деконгестантах — 20–40 инсуффляций в сутки. При этом отмечены высокая приверженность пациента терапии БА и отсутствие ошибок в технике ингаляции. В связи с тяжелым рецидивирующим течением ПРС за период болезни проведено 5 функциональных и 2 радикальные полисинусотомии, осложнением которых явилось разрушение бумажной пластинки решетчатой кости и прорастание полипов в полость левой глазницы со смещением глазного яблока.

По данным клинко-лабораторных исследований отмечается эозинофилия периферической крови (2 850 кл. / мкл), эозинофилия мокроты (70–80 %), повышение уровня общего IgE (560 МЕ / мл).

При аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым (деревья, сложноцветные травы) аллергенам.

При исследовании функции внешнего дыхания выявлены obstructивные нарушения (снижение ОФВ₁ до 62,1 % долж.).

По данным КТ придаточных пазух носа (ППН) выявлены полиповидные вегетации в пазухах и полости носа; мягкотканый компонент 1,34 × 1,84 см распространяется в полость левой глазницы. Оценка по шкале Лунда–Маккея — 24 балла.

Консультация оториноларинголога: слизистая оболочка полости носа розовая, отечна. Носовые ходы тотально obturированы полипозной тканью, серого цвета, не кровоточащей при контакте. Нижние носовые раковины гипертрофированы, слизистое отделяемое. Гистологическое исследование образца полипозной ткани: выраженная клеточная инфильтрация, что соответствует III степени. Эозинофильный тип полипа.

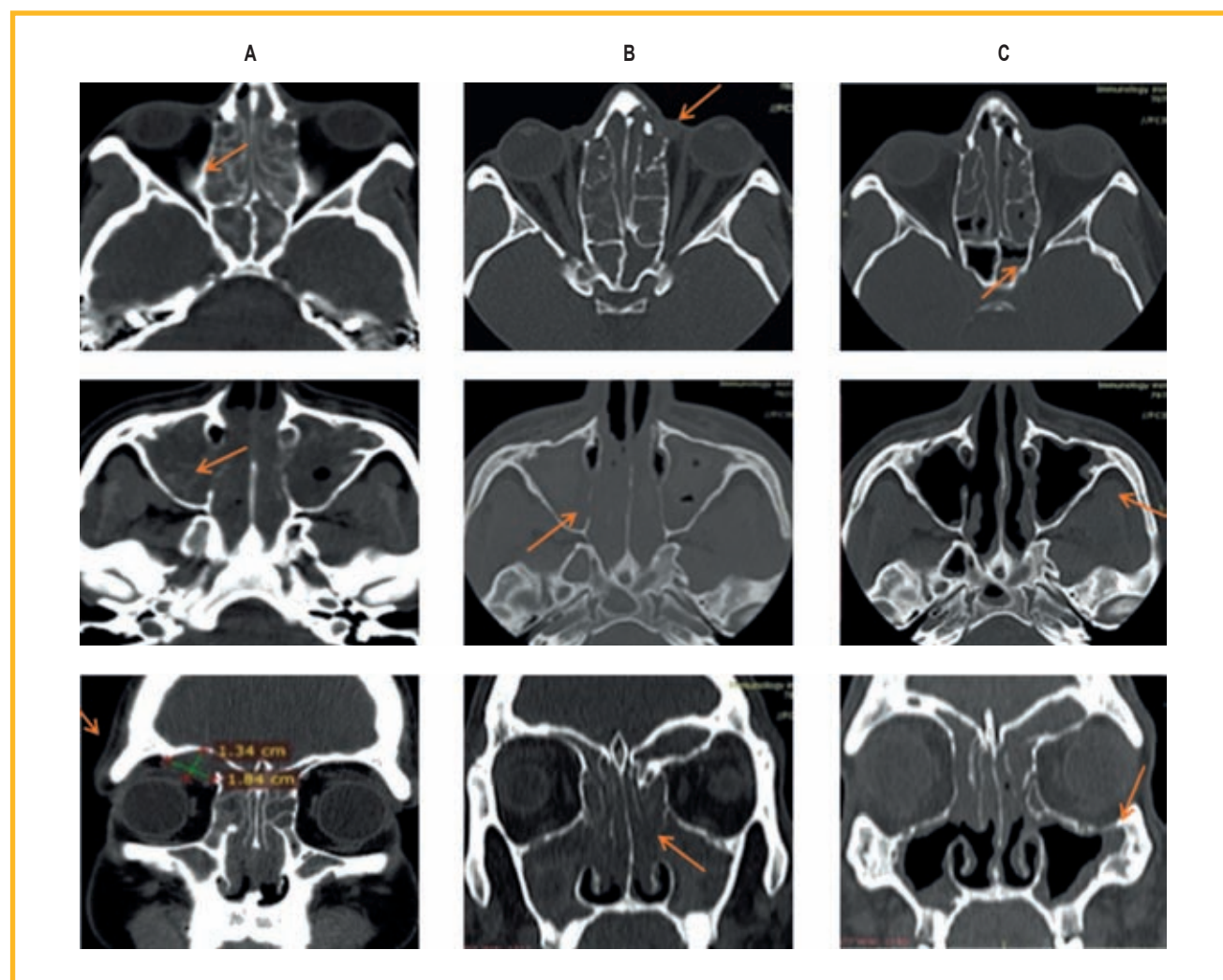


Рисунок. Компьютерно-томографическая картина: А — до терапии генно-инженерными иммунобиологическими препаратами (15.09.17). Околоносовые пазухи тотально заполнены мягкоткаными разрастаниями. Бумажная пластинка решетчатой кости разрушена, мягкотканый компонент 1,34 × 1,84 см распространяется в полость левой глазницы; В — после проведения полисинусотомии на фоне терапии меполизумабом (21.02.20). Состояние после полисинусотомии: пазухи тотально заполнены мягкоткаными разрастаниями. Дефект передней костной стенки левой лобной пазухи; С — спустя 4 мес. от начала терапии дупилумабом (02.09.20): положительная динамика — уменьшение размеров полиповидных разрастаний, восстановление воздушности верхнечелюстных пазух и полости носа

Figure. Computed tomography picture: A, before treatment with biologics (15.09.17). The paranasal sinuses are totally filled with soft tissue growths. The paper plate of the ethmoid bone is destroyed, the soft tissue component 1.34 × 1.84 cm extends into the cavity of the left orbit; B, after polypectomy during therapy with mepolizumab (21.02.20). Condition after polypectomy: The sinuses are totally filled with soft tissue growths. Defect of the anterior bone wall of the left frontal sinus; C, after 4 months from the start of dupilumab (02.09.20): Improvement — decreased size of polypoid growths, restored airiness of the maxillary sinuses and nasal cavity

Пациент консультирован ревматологом, исключен эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (p-ANCA, c-ANCA — не обнаружены), гематологом исключен гиперэозинофильный синдром (не обнаружены причинно-значимые полиморфизмы генов *FIP1L1*, *CHIC2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PDGFRA BA*, *FGFR1*). Данных за наличие аллергического бронхолегочного аспергиллеза также не получено (не выявлены антитела к *Aspergillus fumigatus* и другим возбудителям грибковых инфекций).

Учитывая тяжелое неконтролируемое течение БА с эозинофильным типом воспаления, наличие сопутствующих заболеваний (ПРС, лекарственная непереносимость НПВП), пациенту назначена ГИБТ препаратом меполизумаб в дозе 100 мг 1 раз в 4 нед. На фоне терапии за 12 мес. был достигнут полный контроль над симптомами БА (оценка по АСТ — 25 баллов), ни одного обострения БА не зафиксировано, улучшились функциональные показатели (ОФВ₁ — 96 %_{дож.}). Должного контроля над симптомами ПРС не достигнуто (SNOT-22 — 78 баллов); за 12 мес. терапии дополнительно выполнены 2 функциональные полисинусотомии, однако отмечен быстрый рецидив и повторное прорастание полипов в глазницу, при этом сложилась крайне неблагоприятная ситуация, при которой как последующее оперативное вмешательство, так и невыполнение его могли привести к потере глаза.

С учетом нормализации уровня эозинофилов периферической крови принято решение о смене ГИБП на дупилумаб по стандартной схеме. При дальнейшем наблюдении в течение 35 мес. отмечено сохранение контроля над симптомами БА, отсутствие обострений. В отношении ПРС уже после 3-й инъекции дупилумаба отмечена выраженная положительная динамика: улучшение носового дыхания, уменьшение чувства распирания в области глазницы, при осмотре оториноларингологом подтверждено уменьшение объема полипозной ткани, отсутствие необходимости оперативного вмешательства. При продолжении терапии сохранялась тенденция к уменьшению объема полипозной ткани и восстановлению носового дыхания, появилось обоняние, отмечено снижение потребности в деконгестантах, SNOT-22 через 12 мес. терапии — 0 баллов. Выраженная положительная динамика также отмечена по результатам КТ ППН (14 баллов по шкале Лунда—Маккея) (см. рисунок).

В ходе лечения дупилумабом отмечен рост уровня эозинофилов (максимальные значения достигли 2 500 кл. / мкл) с постепенным снижением до 1 250 кл. / мкл. Повышение уровня эозинофилов периферической крови не было ассоциировано с какими-либо клиническими проявлениями и расценено как клинически незначимое.

В настоящее время пациент продолжает получать терапию препаратом дупилумаб, на фоне которой сохраняется контроль над симптомами БА и ПРС. За время терапии обострений БА, а также оперативных вмешательств на полости носа и ППН не отмечено.

Обсуждение

В рамках ограниченного клинического исследования применения ГИБП в рутинной практике основным показанием для назначения МАТ являлась неконтролируемая ТБА. Продемонстрирована высокая эффективность в отношении симптомов БА всех исследуемых ГИБП, при их применении отмечено снижение частоты обострений и уменьшение объема базисной терапии. При сравнении терапевтических групп

статистически значимых различий в эффективности МАТ в отношении симптомов БА не отмечено, чему способствовал правильный выбор ГИБП с учетом всех фенотипических и эндотипических индивидуальных особенностей для каждого пациента.

При терапии всеми МАТ наблюдалось улучшение носового дыхания, снижение частоты рецидивов — это наглядно продемонстрировано при субъективной оценке своего состояния пациентами (динамика оценки в баллах по опроснику SNOT-22) и свидетельствует об эффективности исследуемых ГИБП в отношении ПРС. В большинстве случаев необходимость в проведении дополнительных оперативных вмешательств после инициации ГИБП отсутствовала. При сравнительном анализе показателей пациентов всех групп показано, что терапия дупилумабом в большей степени оказывала влияние на улучшение контроля над ПРС по сравнению с бенрализумабом и меполизумабом. С учетом исходно более тяжелого течения ПРС у пациентов, получавших дупилумаб (по количеству повторных оперативных вмешательств), а также выдающихся результатов в отношении уменьшения объема полипозной ткани можно отметить наибольший эффект дупилумаба в отношении ПРС по сравнению с другими ГИБП.

Ограничениями данного исследования являлись небольшая когорта пациентов и высокая гетерогенность групп в отношении ПРС. При этом полученные данные согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований дупилумаба (SINUS-24, SINUS-52 [25]), бенрализумаба (OSTRO [26], ANDHI [27]), меполизумаба (SYNAPSE [28], MUSCA [29]) и омализумаба (POLYP1, POLYP2 [28, 30]), а также данными обобщающего систематического обзора и метаанализа, благодаря которым подтвердилось, что все рассматриваемые препараты оказывают положительное влияние на симптомы ПРС, при этом наибольший эффект на улучшение качества жизни, оцениваемое по SNOT-22, и снижение риска оперативных вмешательств оказывает дупилумаб [22, 31].

Несмотря на выдающиеся результаты при применении дупилумаба у пациентов с тяжелым ПРС, следует учитывать ограничения по применению данного препарата. Поскольку дупилумаб блокирует ключевые реакции, способствующие миграции эозинофилов в органы-мишени, его применение может приводить к повышению числа эозинофилов в периферической крови. При этом у пациентов с исходно высокой эозинофилией крови назначение дупилумаба может стать причиной развития гиперэозинофильных реакций с их клинической манифестацией. В связи с этим эозинофилия периферической крови должна учитываться при назначении дупилумаба (согласно международным рекомендациям экспертов ЕААС по биологической терапии, исходный уровень эозинофилов периферической крови должен быть $\geq 1\,500$ кл. / мкл), этот параметр также нуждается в динамическом контроле на фоне проведения анти-IL-4 / 13R α -терапии [21].

При назначении омализумаба, продемонстрировавшего свою эффективность в отношении ПРС по

результатам исследований с высоким уровнем доказательности, вероятно, наибольшей результативности можно достичь у пациентов с атопией. Все пациенты, получавшие омализумаб в рамках исследования, как раз имели сенсibilизацию к респираторным аллергенам, т. к. отбор препаратов в данную группу осуществлялся среди пациентов с аллергическим генезом ТБА, чем и объясняются полученные положительные результаты. В свою очередь, анти-IL5- и анти-IL-5R α -препараты (меполизумаб, бенрализумаб), исходя из антиэозинофильной направленности их действия, вероятно, имеют большую эффективность у пациентов с исходно высоким уровнем эозинофилии.

Основной проблемой терапии тяжелого ПРС является ремоделирование, опосредованное метаплазией бокаловидных клеток, отложением белков субэпителиального матрикса и фиброзом, гиперэкспрессией ангиогенных факторов и гиперплазией / гипертрофией гладкомышечных клеток дыхательных путей. При этом недостаточная удовлетворенность результатами терапии МАТ, применяемыми в настоящее время, в первую очередь, связана именно с их неполным влиянием на структурные изменения [32]. Существует ограниченное число исследований эффектов биологической терапии в отношении ремоделирования *in vivo*. Продemonстрировано, что при терапии омализумабом могут уменьшиться толщина базальной мембраны и отложения фибронектина в дополнение к предотвращению вызванных обострением воспалительных изменений в дыхательных путях [33–35]. При назначении меполизумаба снижалось число бронхиальных эозинофилов, TGF- β_1^+ -эозинофилов, толщина и иммунореактивность тенацина, а также концентрация TGF- β_1 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [36]. При терапии бенрализумабом уменьшалось количество эозинофилов в собственной пластинке бронхов и масса гладкой мускулатуры дыхательных путей по сравнению с плацебо. Влияние бенрализумаба на массу гладкой мускулатуры было связано с косвенным эффектом, опосредованным истощением местных эозинофилов TGF- β_1^+ в собственной пластинке бронхов [37]. Дупилумаб, демонстрирующий выдающиеся результаты в отношении деградации и уменьшения объема полипозной ткани, вероятно, имеет большее влияние на процессы ремоделирования, учитывая важную роль IL-13 в формировании фиброза [32].

По результатам экспериментальных исследований показано, что существует ограниченное временное окно, в течение которого прекращение воспаления позволяет избежать фиброза. За пределами этого временного окна неизбежно происходит ремоделирование ткани, даже если воспаление разрешилось [32]. В этой цепи макрофаги (наиболее распространенные гемопоэтические клетки в паренхиме легких человека) могут переходить из одного состояния в другое, включая провоспалительное, противовоспалительное и противифибротическое. БА и ПРС являются гетерогенными заболеваниями, при этом различные формы ремоделирования дыхательных путей, вероятно, могут составлять основу нескольких фено- / эндотипов. При

количественной идентификации иммунных клеток в эпителии дыхательных путей и подслизистой оболочке также должна учитываться функциональная гетерогенность эозинофилов, макрофагов, тучных клеток, нейтрофилов и базофилов.

Принимая во внимание технические и этические трудности оценки ремоделирования бронхов и пазух носа, создание мышиной модели для изучения этих процессов с оценкой экспериментальных МАТ является крайне перспективным направлением. Необходимо более глубокое понимание иммунологических механизмов формирования различных форм ремоделирования ткани дыхательных путей при различных фенотипах БА и ПРС. У таких пациентов первостепенное значение для картирования клеточного ландшафта и специфических сигнальных сетей верхних и нижних дыхательных путей будет иметь использование транскриптомики одиночных клеток. В свою очередь, по результатам исследования подтверждена актуальность дальнейшего поиска перспективных мишеней для воздействия на процессы ремоделирования при ПРС и необходимости создания новых лекарственных препаратов, при помощи которых решались бы подобные клинические задачи.

Заключение

БА и ПРС являются сопутствующими заболеваниями, основу которых составляют общие патогенетические факторы, оказывающими взаимное влияние на тяжесть течения и число обострений. При назначении ГИБТ открываются новые возможности лечения тяжелых форм БА и ПРС, однако используемые в настоящее время МАТ, хотя и обладают высокой эффективностью при персонифицированном выборе, имеют ограничения и не могут в должной мере реализовывать свой эффект в отношении всех нозологий. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов взаимного влияния БА и ПРС, а также механизмов роста полипов, что будет иметь большое научное и практическое значение. Одним из перспективных направлений в этой области в настоящее время является изучение факторов роста, выделяемых макрофагами, которые, вероятно, играют ключевую роль в процессах ремоделирования и формирования полипозной ткани. На основании полученных данных можно будет предложить ряд перспективных молекулярных биомаркеров для диагностики указанных заболеваний, а также выявить оптимальные биомишени для разработки новых таргетных препаратов.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: May 01, 2023].
2. Шиловский И.П., Ерошкина Д.В., Бабахин А.А., Хаитов М.Р. Антицитокиновая терапия бронхиальной астмы. *Молекулярная биология*. 2017; 51 (1): 3 – 17. DOI: 10.1134/S0026893316060194.
3. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic

- review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/ALL.14221.
4. Ray A., Raundhal M., Oriss T. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/JCI84144.
5. Bruselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/NM.3300.
6. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19.
7. Buhl R., Humbert M., Bjerrner L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
8. Hams E., Bermingham R., Fallon P.G. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis. *Front. Immunol.* 2015; 6: 597. DOI: 10.3389/FIMMU.2015.00597.
9. Таширева Л.А., Завгородская К.О., Перельмутер В.М. Роль лимфоидных клеток врожденного иммунитета в течении опухолевой болезни. *Цитология*. 2016; 58 (12): 901–907. Доступно на: http://tsitologiya.incras.ru/58_12/tashireva.pdf
10. Doherty T.A., Broide D.H. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1587–1589. DOI: 10.1016/J.JACI.2018.02.034.
11. von Moltke J., O’Leary C., Barrett N. et al. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (1): 27–37. DOI: 10.1084/JEM.20161274.
12. Allakhverdi Z., Comeau M., Jessup H. et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (2): 253–258. DOI: 10.1084/JEM.20062211.
13. Хаитов М.Р., Дынева М.Е., Савлевич Е.Л. и др. Бронхиальная астма в сочетании с полипозным риносинуситом: клиническая характеристика и анализ локальной экспрессии гена IL37. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 54–63. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-54-63.
14. Shilovskiy I., Dyneva M., Kurbacheva O. et al. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 54–64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
15. Fokkens W., Lund V., Bachert C. et al. EUPORA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875.
16. Soler Z., Mace J., Litvack J. et al. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26 (2): 110–116. DOI: 10.2500/AJRA.2012.26.3741.
17. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (4): 693–707. DOI: 10.1016/J.JACI.2011.08.004.
18. Khalmuratova R., Park J.W., Shin H.W. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw.* 2017; 17 (1): 60–67. DOI: 10.4110/IN.2017.17.1.60.
19. Вознесенский Н.А., Княжеская Н.П. Полипозный риносинусит и бронхиальная астма: взгляд пульмонолога. *Практическая пульмонология*. 2005; (2): 32–36. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/polipoznyy-rinosinit-i-bronhialnaya-astma-vzglyad-pulmonologa?ysclid=ll019kq0r5261804114>
20. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И. и др. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2019; 84 (6): 42–47. DOI: 10.17116/otorino20198406142.
21. Agache I., Akdis C., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/ALL.14425.
22. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2337–2353. DOI: 10.1111/ALL.14809.
23. Hopkins C., Gillett S., Slack R. et al. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin. Otolaryngol.* 2009; 34 (5): 447–454. DOI: 10.1111/J.1749-4486.2009.01995.X.
24. Liu W., Ma X., Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (22): e15868. DOI: 10.1097/MD.00000000000015868.
25. Bachert C., Han J., 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): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
26. Bachert C., Han J., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1309–1317.e12. DOI: 10.1016/J.JACI.2021.08.030.
27. Harrison T., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
28. Han J., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
29. Chupp G., Bradford E., Albers F. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
30. Gevaert P., Omachi T., Corren J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (3): 595–605. DOI: 10.1016/J.JACI.2020.05.032.
31. Oykhman P., Paramo F., Bousquet J. et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1286–1295. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.09.009.
32. Varricchi G., Ferri S., Pepys J. et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022; 77 (12): 3538–3552. DOI: 10.1111/ALL.15473.
33. Riccio A., Dal Negro R., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (2): 475–484. DOI: 10.1177/03946320120250021.
34. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma*. 2019; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019.1585872.
35. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by Omalizumab. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0136549.
36. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
37. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modelling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.

Поступила: 26.05.23
Принята к печати: 04.07.23

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: May 01, 2023].
2. Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. [Anticytokine therapy of allergic asthma]. *Molekulyarnaya biologiya*. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.1134/S0026893316060194 (in Russian).

3. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/ALL.14221.
4. Ray A., Raundhal M., Oriss T. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/JCI184144.
5. Bruselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/NM.3300.
6. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P. et al. [Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31(1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19 (in Russian).
7. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
8. Hams E., Bermingham R., Fallon P.G. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis. *Front. Immunol.* 2015; 6: 597. DOI: 10.3389/FIMM.2015.00597.
9. Tashireva L.A., Zavgorodskaya K.O., Perelmutter V.M. [Role of innate lymphoid cells during cancer]. *Tsitologiya*. 2016; 58 (12): 901–907. Available at: http://tsitologiya.incras.ru/58_12/tashireva.pdf (in Russian).
10. Doherty T.A., Broide D.H. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1587–1589. DOI: 10.1016/J.JACI.2018.02.034.
11. von Moltke J., O'Leary C., Barrett N. et al. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (1): 27–37. DOI: 10.1084/JEM.20161274.
12. Allakhverdi Z., Comeau M., Jessup H. et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (2): 253–258. DOI: 10.1084/JEM.20062211.
13. Khaitov M.R., Dyneva M.E., Savlevich E.L. et al. [Asthma associated with nasal polyps: clinical characteristics and analysis of local expression of IL37 gene]. *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 54–63. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-54-63 (in Russian).
14. Shilovskiy I., Dyneva M., Kurbacheva O. et al. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 54–64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
15. Fokkens W., Lund V., Bachert C. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875.
16. Soler Z., Mace J., Litvack J. et al. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26 (2): 110–116. DOI: 10.2500/AJRA.2012.26.3741.
17. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (4): 693–707. DOI: 10.1016/J.JACI.2011.08.004.
18. Khalmuratova R., Park J.W., Shin H.W. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw.* 2017; 17 (1): 60–67. DOI: 10.4110/IN.2017.17.1.60.
19. Voznesenskiy N.A., Knyazheskaya N.P. [Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and bronchial asthma: a pulmonologist's view]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2005; (2): 32–36. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polipoznyy-rinosinit-i-bronhialnaya-astma-vzglyad-pulmonologa?ysclid=ll0l9kq0r5261804114> (in Russian).
20. Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Egorov V.I. et al. [Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019; 84 (6): 42–47. DOI: 10.17116/otorino20198406142 (in Russian).
21. Agache I., Akdis C., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/ALL.14425.
22. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2337–2353. DOI: 10.1111/ALL.14809.
23. Hopkins C., Gillett S., Slack R. et al. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin. Otolaryngol.* 2009; 34 (5): 447–454. DOI: 10.1111/J.1749-4486.2009.01995.X.
24. Liu W., Ma X., Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (22): e15868. DOI: 10.1097/MD.00000000000015868.
25. Bachert C., Han J., 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): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
26. Bachert C., Han J., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1309–1317.e12. DOI: 10.1016/J.JACI.2021.08.030.
27. Harrison T., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
28. Han J., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
29. Chupp G., Bradford E., Albers F. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
30. Gevaert P., Omachi T., Corren J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (3): 595–605. DOI: 10.1016/J.JACI.2020.05.032.
31. Oykhman P., Paramo F., Bousquet J. et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1286–1295. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.09.009.
32. Varricchi G., Ferri S., Pepys J. et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022; 77 (12): 3538–3552. DOI: 10.1111/ALL.15473.
33. Riccio A., Dal Negro R., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (2): 475–484. DOI: 10.1177/03946320120250021.
34. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma*. 2019; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019.1585872.
35. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by Omalizumab. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0136549.
36. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI117974.
37. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modelling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.

Received: May 26, 2023

Accepted for publication: July 04, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Тимошенко Дарья Олеговна — аспирант, м. н. с. отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (929) 589-56-06; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

Daria O. Timoshenko, Post-graduate student, Junior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia tel.: (929) 589-56-06; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

Павлова Ксения Сергеевна — к. м. н., врач-аллерголог, ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

Ksenia S. Pavlova, Candidate of Medicine, Allergist, Leading Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

Курбачева Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Дынева Мирангуль Есенгельдиевна — к. м. н., врач-аллерголог, младший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: amanturliva.mirangul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

Mirangul E. Dyneva, Candidate of Medicine, Allergist, Junior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: amanturliva.mirangul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

Ильина Наталья Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры иммунологии Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

Natalia I. Ilina, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Clinical Affairs, Chief Physician, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor, Department of Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

Шиловский Игорь Петрович — д. б. н., заместитель директора по науке и инновациям, заведующий лабораторией противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

Igor P. Shilovskiy, Doctor of Biology, Deputy Director for Science and Innovation, Head of the Laboratory of Antiviral Immunity, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

Дворников Антон Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии имени академика Ю.К.Скрипкина лечебного факультета, декан лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-36-90; e-mail: dvornikov_as@rsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>)

Anton S. Dvornikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology named after academician Yu.K.Skripkin, Faculty of Medicine, Dean of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 434-36-90; e-mail: dvornikov_as@rsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>)

Хайтов Муса Рахимович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; заведующий кафедрой иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

Musa R. Khaitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Head of the Department of Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

Участие авторов

Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И., Шиловский И.П., Дворников А.С., Хайтов М.Р. — концепция и дизайн исследования
Павлова К.С., Дынева М.Е., Тимошенко Д.О. — сбор и обработка данных
Павлова К.С., Тимошенко Д.О. — статистическая обработка данных
Павлова К.С., Дынева М.Е., Тимошенко Д.О. — написание текста
Курбачева О.М., Ильина Н.И., Шиловский И.П., Дворников А.С., Хайтов М.Р. — редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Ilina N.I., Shilovskiy I.P., Dvornikov A.S., Khaitov M.R. — concept and design of the study
Pavlova K.S., Dyneva M.E., Timoshenko D.O. — data collection and processing
Pavlova K.S., Timoshenko D.O. — statistical analysis
Pavlova K.S., Dyneva M.E., Timoshenko D.O. — writing
Kurbacheva O.M., Ilina N.I., Shilovskiy I.P., Dvornikov A.S., Khaitov M.R. — editing
 All authors have made a significant contribution to the search, analysis, preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.