**Эозинофилия крови у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом, получающих лечение дупилумабом: на что обращать внимание?**

**Петухова А.Ю., Громов А.С., Соловьев Р.В., Филиппова С.Г., Прокопьева Э.Р.**

Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д.34

**Петухова Анна Юрьевна**, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>, [anna-petuhova@mail.ru](mailto:anna-petuhova@mail.ru) (автор для связи) 8 (922) 100 98 35

**А.С. Громов**, <https://orcid.org/0009-0008-5345-7510>, gralser87@gmail.com

**Р.В. Соловьев,** cgkb6-public@mis66.ru

**С.Г. Филиппова,** filippovasg@yandex.ru

**Э.Р. Прокопьева,** [nachmed@cgkb6.ru](mailto:nachmed@cgkb6.ru)

Информация об авторах:

**Петухова Анна Юрьевна**, к.м.н., врач-пульмонолог, врач-аллерголог-иммунолог, заведующая городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии, Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; https://orcid.org/0000-0002-5103-2446; [anna-petuhova@mail.ru](mailto:anna-petuhova@mail.ru)

**Громов Алексей Сергеевич**, врач-аллерголог-иммунолог городского амбулаторно-консультативного отделения аллергологии и иммунологии, Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; <https://orcid.org/0009-0008-5345-7510>, [gralser87@gmail.com](mailto:gralser87@gmail.com)

**Соловьев Роберт Владимирович** – к.м.н., главный врач, Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; [cgkb6-public@mis66.ru](mailto:cgkb6-public@mis66.ru)

**Филиппова Светлана Георгиевна** – заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической службе, Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; [filippovasg@yandex.ru](mailto:filippovasg@yandex.ru)

**Прокопьева Эльмира Рашидовна** – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; [nachmed@cgkb6.ru](mailto:nachmed@cgkb6.ru)

Information about the authors:

**Anna Y. Petukhova**, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, Allergist-immunologist, Head of the City Outpatient Consultation Department of Allergology and Immunology, Central City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; https://**orcid**.org/0000-0002-5103-2446; anna-petuhova@mail.ru

**Aleksey S. Gromov**, Allergist-immunologist of the Outpatient Consultation Department of Allergology and Immunology, Central City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; https://**orcid**.org/0009-0008-5345-7510, [gralser87@gmail.com](mailto:gralser87@gmail.com)

**Robert V. Solovyov**, Cand. Sci. (Med.), Head of Central City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; [cgkb6-public@mis66.ru](mailto:cgkb6-public@mis66.ru)

**Svetlana G. Filippova**, Deputy Chief Physician for Outpatient Services, Central City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; filippovasg@yandex.ru

Elmira R. Prokopieva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Central City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; [nachmed@cgkb6.ru](mailto:nachmed@cgkb6.ru)

**Резюме**

Бронхиальная астма и хронический полипозный риносинусит являются заболеваниями, ассоциированными с Т2-воспалительным иммунным ответом. Данные нозологии могут носить сочетанный характер, создавая предпосылки для более тяжелого течения мультиморбидности, требующей применения генно-инженерной биологической терапии. Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, которое способно специфически связываться с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-4 и блокировать действие интерлейкинов 4 и13, играющих ключевую роль в развитии Т2-воспаления. Многочисленные исследования продемонстрировали высокую эффективность данного лекарственного препарата.

Иногда применение дупилумаба может сопровождаться повышением эозинофилов в крови. В данной статье представлен собственный опыт ведения пациентов с дупилумаб-ассоциированной эозинофилией, а также алгоритм обследования данной группы больных с целью своевременной диагностики таких заболеваний, как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофильная пневмония и др. Также представлен обзор имеющейся в настоящее время научной базы о частоте встречаемости данного нежелательного явления. Необходимо отметить, что чаще всего эозинофилия во время таргетной терапии дупилумабом носит временный характер и не вызывает клинических проявлений.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хронический полипозный риносинусит, дупилумаб, эозинофилия, клинический случай.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Blood eosinophilia in patients with severe bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis treated with dupilumab: what should you pay attention to?**

Central City Clinical Hospital No. 6 Ekaterinburg; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia

**Anna Y. Petukhova**, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>, [anna-petuhova@mail.ru](mailto:anna-petuhova@mail.ru) (автор для связи)

**Aleksey S. Gromov**, <https://orcid.org/0009-0008-5345-7510>, gralser87@gmail.com

**Robert V. Solovyov**, [cgkb6-public@mis66.ru](mailto:cgkb6-public@mis66.ru)

**Svetlana G. Filippova**, filippovasg@yandex.ru

**Elmira R. Prokopieva**, [nachmed@cgkb6.ru](mailto:nachmed@cgkb6.ru)

**Abstract**

Bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis are diseases associated with a T2-inflammatory immune response. These nosologies can be combined, creating the preconditions for a more severe course of multimorbidity, requiring the use of genetic engineering biological therapy. Dupilumab is a monoclonal antibody that can specifically bind to the alpha subunit of the interleukin-4 receptor and block the action of interleukins 4 and 13, which play a key role in the development of T2 inflammation. Numerous studies have demonstrated the high effectiveness of this medicament.

The use of dupilumab in some cases may be accompanied by an increase in eosinophils in the blood. This article presents our own experience in treating patients with dupilumab-associated eosinophilia, in addition we describe an algorithm for examining this group of patients for the purpose of timely diagnosis of diseases such as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic pneumonia, etc. We also provide an overview of the currently available scientific base on the frequency occurrence of this adverse event. It should be noted that in the most cases eosinophilia during targeted therapy with dupilumab is temporary and does not cause clinical manifestations.

**Keywords:** bronchial asthma, chronic polypous rhinosinusitis, dupilumab, eosinophilia, clinical case.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Петухова А.Ю.

Концепция и дизайн исследования – Петухова А.Ю., Громов А.С.

Написание текста – Петухова А.Ю., Громов А.С.

Сбор и обработка материала – Громов А.С., Петухова А.Ю., Филиппова С.Г.

Обработка рисунков – Петухова А.Ю.

Обзор литературы – Петухова А.Ю., Громов А.С., Соловьев Р.В., Прокопьева Э.Р., Филиппова С.Г.

Анализ материала – Петухова А.Ю.

Редактирование – Петухова А.Ю., Соловьев Р.В.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna Y. Petukhova

Study concept and design – Anna Y. Petukhova, Aleksey S. Gromov

Text development – Anna Y. Petukhova, Aleksey S. Gromov

Collection and processing of material – Aleksey S. Gromov, Anna Y. Petukhova, Svetlana G. Filippova

Work with graphic material – Anna Y. Petukhova

Literature review – Anna Y. Petukhova, Aleksey S. Gromov, Robert V. Solovyov, Elmira R. Prokopieva, Svetlana G. Filippova

Material analysis – Anna Y. Petukhova

Editing – Anna Y. Petukhova, Robert V. Solovyov

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.

**Введение**

Т2-воспаление играет значимую роль в развитии таких заболеваний, как бронхиальная астма (БА), хронический полипозный риносинусит (ХПРС), аллергический ринит, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит и др. При этом, несмотря на имеющиеся различия в патогенезе, превалирующим механизмом формирования всех этих заболеваниях является иммунное воспаление 2-го типа [1]. По данным исследования, проведенного в Италии в 2017-2020 гг., Т2-ассоциированная БА была определена у 80,5%, из них – 55,3% пациентов имели аллергический и 25,2% – неаллергический фенотип заболевания [2].

Т2-тип иммунологического воспаления обусловлен активацией CD4+Т-хелперов 2 типа и врожденных лимфоидных клеток 2 типа, что приводит к тканевой инфильтрации эозинофилами, тучными клетками и базофилами с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-5 (ИЛ-5) и интерлейкин-13(ИЛ-13) [3].

При этом, пациенты с высоким уровнем Т2-воспаления зачастую имеют признаки тяжелого течения заболевания, включая снижение функции легких и высокую частоту обострений БА. Для Т2-эндотипа тяжелой БА также характерен ряд патофизиологических особенностей, включая ремоделирование дыхательных путей и гиперсекрецию слизи [4].

По данным эпидемиологических исследований от 4 до 9% пациентов с БА имеют тяжелое течение заболевания [5,6]. Для таких пациентов характерно наличие персистирующих респираторных симптомов, плохой контроль над заболеванием, частые обострения и госпитализации, несмотря на проводимую терапию высокими дозами ингаляционных кортикостероидов [7]. Необходимо отметить, что пациенты с тяжелой БА имеют большое бремя сопутствующих заболеваний, особенно пневмоний. Причем многие из сопутствующих заболеваний имеют сильную дозозависимую связь с лечением ингаляционными и оральными глюкокортикостероидами [8]. Учитывая все вышеперечисленное, становится очевидным, что ведение данной группы пациентов сопряжено с высокой финансовой нагрузкой на систему здравоохранения. По мере того, как увеличивается тяжесть заболевания, растут и затраты общества. При этом на долю тяжелой неконтролируемой формы приходится 60% всех расходов, связанных с астмой [9, 10, 11].

Хронический риносинусит поражает около 10,9% населения мира и оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, связанное со здоровьем [12,13]. При этом Т2-воспалительный ответ является преобладающим эндотипом ХПРС в Европе и наблюдается у 84–91% пациентов [14, 15]. Учитывая наличие единых патофизиологических механизмов развития Т-2 ассоциированных заболеваний, около 20% пациентов с БА имеют сопутствующий ХПРС [16].

Современные стратегии фармакотерапии тяжелой неконтролируемой БА и ХПРС направлены на персонифицированный подход к лечению, основанный на индивидуальных характеристиках пациента и эндотипе болезни. Имеющаяся на сегодняшний день генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) нацелена на конкретные воспалительные пути, участвующие в патогенезе БА и ХПРС, особенно у пациентов с эндотипом, обусловленным Т2-воспалением. Уникальным по широте воздействия на Т2-воспаление является генно-инженерный биологический препарат дупилумаб, представляющий собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с α-субъединицей рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4Rα), являющейся общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Таким образом, подавляется функция сразу двух цитокинов, играющих ключевую роль в поддержании эозинофильного аллергического и неаллергического воспаления [17, 18, 19]. Согласно инструкции по медицинскому применению дупилумаба данный лекарственный препарат зарегистрирован для терапии БА, ХПРС, атопического дерматита, эозинофильного эзофагита и узловатой почесухи [20].

**Клиническое наблюдение 1**

*Пациентка С., 39 лет.* Обратилась в городское амбулаторно-консультативное отделение аллергологии и иммунологии ГБУЗ СО «ЦГКБ № 6» г. Екатеринбурга с жалобами на приступы удушья, в т.ч. ночью, потребность в короткодействующих В2-агонистах (КДБА) до 8 раз в сутки, свистящее дыхание, сухой приступообразный кашель, одышку при выполнении повседневных физических нагрузок. Кроме того, пациентку беспокоила выраженная заложенность носа и снижение обоняния.

На момент обращения пациентка получала ежедневную базисную терапию формотерол + будесонид 12/400 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки в течение 3 лет, а также, дополнительно, в течение последних 6 месяцев применяла монтелукаст 10 мг по 1 таблетке в сутки. Для контроля над назальной обструкцией применялся мометазона фуроат 50 мкг по 2 инсуффляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки на протяжении последних 5 лет с перерывами каждые 4-6 месяцев.

Диагноз БА установлен в 17 лет, ХПРС – в 28 лет. Более 15 лет БА характеризовалась среднетяжелым персистирующим течением с редкими обострениями, не более 1 раза в 2-3 года и контролировалась ежедневным применением средних доз ИГКС. Триггерами обострений являлись физическая нагрузка и острые респираторные заболевания. В 33 года отметила ухудшение состояния, когда после перенесенного простудного заболевания, приступы удушья и потребность в КДБА стали ежедневными, появилась необходимость в ежемесячных курсах небулайзерной терапии суспензией будесонида 1000-2000 мкг в сутки, курсами 7 дней, а также потребность в терапии системными глюкокортикостероидами (СГКС) курсами 5-7 дней 1 раз в 2-3 месяца.

Симптомы назальной обструкции и снижение обоняния были изначально выраженными и на фоне не регулярного применения интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС) привели к полипотомии через один год после верификации ХПРС. Повторная полипотомия была выполнена через 6 лет после первой, на фоне прогрессирующих симптомов, несмотря на регулярное использование ИНКГС.

Аллергоанамнез – спокоен. При контакте с домашней пылью, животными, пыльцой, плесенью – аллергические реакции отрицает. Клинические проявления пищевой и лекарственной гиперчувствительности, включая непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов и ацетилсалициловой кислоты, отрицает. При проведении накожного аллергологического тестирования в период верификации диагноза, сенсибилизации к бытовым и эпидермальным аллергенам не выявлено. У сына – атопический дерматит.

На момент обращения тест по оценке контроля астмы (Asthma Control Test, ACT) составил 11 баллов, заложенность носа по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценена пациенткой в 8 баллов.

При обследовании получены следующие данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Флюорография (ФЛГ) – без патологии. Компьютерная томография придаточных пазух носа (КТ ППН) – полипозный риносинусит, искривление перегородки носа (протокол и запись исследования на электронном носителе не предоставлены). Эозинофилы в общем анализе крови (ОАК) в течение последнего года: 449 – 306 – 966 кл/мкл. Спирометрия: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) = 1,84 (58,6%)\_2,23 (72,6%), объем форсированной жизненной ёмкости легких (ФЖЕЛ) = 2,33 (71,9%)\_2,49 (76,7%), ОФВ1/ФЖЕЛ= 0,8\_0,9; коэффициент бронходилатации = 390 мл (21%). Фадиатоп ингаляционная панель – класс сенсибилизации 0. Уровень IgE (Immunoglobulin Е, IgE) общего – 59 МЕ/мл. Паразитарные инвазии исключены.

Таким образом, на основании жалоб пациентки, данных анамнеза и по результатам обследования установлен диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая, эозинофильный эндотип, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая. Хронический полипозный риносинусит.

В связи с тяжелым не контролируемым высокими дозами ИГКС течением БА с частыми обострениями и наличием сопутствующего ХПРС с полипотомиями, по результатам консилиума с главным внештатным специалистом аллергологом-иммунологом Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ CO) назначена ГИБТ лекарственным препаратом дупилумаб в инициирующей дозе 600 мг подкожно – однократно, далее – по 300 мг, подкожно, два раза в месяц.

Дальнейшее наблюдение пациентки на фоне терапии дупилумабом выявило явную положительную динамику. Так, через 4 месяца количество дневных приступов удушья уменьшилось до 1–2 раз в неделю, а через 6 месяцев терапии отмечалось их полное отсутствие. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении ночных приступов затрудненного дыхания. Показатель АСТ составил 23 балла. Совокупность изменений симптоматики привела к отсутствию потребности в КДБА. Пациентка отметила улучшение носового дыхания (ВАШ – 3 балла) и полное восстановление обоняния.

Через 6 месяцев таргетной терапии дупилумабом нарушения бронхиальной обструкции на спирометрии отсутствовали: ОФВ1 = 2,39 (85,6%)\_2,47 (92,1%), ФЖЕЛ = 2,8 (88,1%)\_3,1 (99%), ОФВ1/ФЖЕЛ= 0,8\_0,9; бронходилатационный тест – отрицательный.

Однако, по данным ОАК, предполагаемого снижения уровня эозинофилов крови не произошло. После 6 месяцев ГИБТ эозинофилия составила 1009 кл/мкл. В связи с высокими значениями эозинофилов, с целью исключения системных заболеваний, ассоциированных с гиперэозинофилией, была проведена оценка уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) IgG, титр которых находился в пределах референсных значений и составил <1:40.

После 12 месяцев лечения дупилумабом, на фоне сохраняющейся эозинофилии (1220 кл/мкл) при полном контроле над БА (АСТ – 25 баллов) и ХПРС (ВАШ = 2 балла), проведен контроль компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК): патологии легких и средостения не выявлено.

В связи с сохраняющейся эозинофилией крови (через 24 месяца ГИБТ – 1645 кл/мкл, через 36 месяцев – 896 кл/мкл). пациентке проводился ежегодный мониторинг лабораторно-инструментальных исследований для исключения системных васкулитов, в частности, ЭГПА, эозинофильной пневмонии, гиперэозинофильного синдрома, а также инфекционных заболеваний, вызванных грибами рода *Aspergillus* – аллергического бронхолегочного аспергиллеза. При этом показатели АНЦА IgG, IgЕ общего, IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus* всегда находились в пределах референсных значений. По данным лабораторного мониторинга (анализ кала на яйца гельминтов, оценка уровня IgG в крови) – паразитарные инвазии также не были обнаружены. По результатам ежегодной оценки КТ ОГК – патологические изменения органов грудной клетки отсутствовали.

При этом, через 36 месяцев лечения дупилумабом на КТ ППН отмечалась минимальная активность гиперпластического процесса: в основной пазухе определялось незначительное утолщение слизистой оболочки, в лобных пазухах пневматизация была сохранена, верхнечелюстные пазухи визуализировались с небольшим пристеночным утолщением слизистой, больше выраженным слева. Отмечалось сужение остиомеатального комплекса с двух сторон. Ячейки решетчатого лабиринта были заполнены патологическим содержимым. Носовые ходы незначительно сужены с обеих сторон за счет утолщения слизистой оболочки, носовая перегородка несколько искривлена влево.

Необходимо отметить, что полный клинический контроль над симптомами БА (АСТ = 25 баллов) и ХПРС (ВАШ = 2 – 3 балла) также сохранялся на протяжении 3-х последовательных лет таргетной терапии дупилумабом и по настоящее время. Обострения БА отсутствуют с начала ГИБТ. Таким образом, данный факт позволяет говорить о ремиссии Т2-ассоциированных заболеваний у пациентки. Исходя из соотношения «риск-польза», принято решение о дальнейшем продолжении терапии дупилумабом.

**Клиническое наблюдение 2**

*Пациент Ф., 60 лет.* Обратился к врачу-оториноларингологу с жалобами на выраженную заложенность носа с оценкой по ВАШ = 9 баллов, отсутствие обоняния и нарушение сна в связи с отсутствием носового дыхания. Симптомы сохранялись на фоне сочетанного применения мометазона фуроат 50 мкг по 2 инсуффляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки с монтелукастом 10 мг по 1 таблетке в сутки.

Из истории болезни известно, что пациент отмечает затруднение носового дыхания с 30 лет. В 60 лет, на фоне прогрессирующей назальной обструкции, исчезает обоняние. В это же время, в связи с неэффективностью фармакотерапии ИНГКС и выраженным снижением качества жизни (нарушение ночного сна, сонливость днем, снижение повседневной активности), пациенту была проведена полипотомия носа. Через год – рецидив назальных симптомов со снижением обоняния и потребностью в интраназальных деконгестантах до 10 раз в сутки, в т.ч. в ночные часы.

Через 3 года после проведенной операции, на фоне прогрессирующей назальной обструкции, у пациента впервые появляются приступы удушья, сопровождаемые свистящим дыханием, прогрессирует одышка. По результатам дообследования пульмонологом был установлен диагноз бронхиальной астмы средней степени тяжести. На фоне проводимой ингаляционной терапии, беклометазон + формотерол 100/6 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки, достигнут полный контроль над заболеванием с отсутствием обострений и потребности в КДБА.

Аллергоанамнез спокоен. При контакте с домашней пылью, животными, пыльцой аллергические проявления отсутствуют. Лекарственную и пищевую гиперчувствительность – отрицает. Наследственность не отягощена по аллергологической патологии.

Оториноларингологический статус: носовое дыхание затруднено, носовые ходы сужены справа и слева за счет выраженного отека, слизистое отделяемое в полости носа; нижние носовые раковины гиперемированы, отечны, многочисленные полипы в обеих носовых ходах; носовая перегородка искривлена с двух сторон.

При обследовании получены следующие данные лабораторных и инструментальных методов исследования. КТ ППН: в лобных, основной и гайморовых пазухах неравномерное протяженное утолщение слизистой с бугристыми внутренними контурами, с субтотальной обтурацией просвета левой верхнечелюстной пазухи. Ячейки решетчатой кости диффузно заполнены патологическим содержимым неоднородной КТ-плотности с истончением костных септ. Носовые ходы субтотально обтурированы полиповидными разрастаниями разных размеров и формы, достигающими хоан. Носовая перегородка S-образно искривлена. Носовые раковины с плохой визуализацией. Заключение: КТ-признаки полипозного пансинусита, хоанальные полипы, S-образное искривление носовой перегородки.

ФЛГ – органы грудной клетки без патологии.

Эозинофилия крови в течение 3-х последовательных лет: 1227 – 988 – 1539 кл/мкл. IgE общий =112 МЕ/мл. При дообследовании у врача-аллерголога-иммунолога, по результатам накожного аллергологического тестирования выявлена сенсибилизация к бытовым аллергенам, пыльце деревьев, луговых и сорных трав. При этом клинические проявления выявленной сенсибилизации у пациента отсутствовали.

На спирометрии: ОФВ1 = 3,08 (79%)\_3,12 (80%), ФЖЕЛ = 3,63 (88%)\_3,79 (92%); ОФВ1/ФЖЕЛ = 0,84\_0,82; коэффициент бронходилатации – 40 мл (1%)

Паразитарные инвазии не обнаружены.

Таким образом, на основании жалоб пациента, данных анамнеза и результатов проведенного обследования был установлен диагноз: Хронический полипозный риносинусит, однократная полипотомия в анамнезе. Аносмия. Бронхиальная астма, неаллергическая, эозинофильный эндотип, персистирующее течение, средней степени тяжести, контролируемая. Латентная сенсибилизация к бытовым и пыльцевым аллергенам.

В связи с отсутствием контроля над симптомами ХПРС и рецидивом полипов после проведенного оперативного лечения, по результатам консилиума с главным внештатным специалистом оториноларингологом МЗ CO пациенту была назначена ГИБТ лекарственным препаратом дупилумаб 300 мг, подкожно, два раза в месяц. Инициация ГИБТ была проведена в условиях оториноларингологического отделения круглосуточного стационара ГАУЗ СО «ГКБ № 40» с последующей маршрутизацией через 6 месяцев в дневной стационар городского амбулаторно-консультативного отделения аллергологии и иммунологии ГБУЗ СО «ЦГКБ № 6».

Через 6 месяцев ГИБТ дупилумабом наблюдалась отчетливая положительная динамика. Пациент сообщил, что заложенность носа присутствует только в утренние и ночные часы, восстановился ночной сон, дневная активность, улучшилась память и концентрация внимания на работе, исчезла одышка. При этом сохранялась аносмия. Приступы удушья, потребность в КДБА отсутствовали.

Данные шкал и опросников: ВАШ (заложенность носа) – 5 баллов; сино-назальный оценочный тест (Sino-nasal Outcome Test, SNOT 22) – 17 баллов, АСТ – 25 баллов.

При этом, на фоне значительного уменьшения назальных симптомов и контролируемом течении БА, сохранялась эозинофилия крови – 1152 кл/мкл.

Через 12 месяцев таргетной терапии дупилумабом пациент отмечал дальнейшее уменьшение заложенности носа с показателем ВАШ – 3 балла. При этом SNOT 22 снизился до 5 баллов, пациент впервые за многие годы начал ощущать резкие запахи.

На фоне сохраняющейся эозинофилии крови – 1325 кл/мкл, пациенту проведен контроль уровня антител к миелопероксидазе (МПО), IgE общего, а также IgG, IgE к *Aspergillus fumigatus*. Все вышеперечисленные показатели находились в пределах референсных значений. На КТ ОГК – патологические изменения отсутствовали.

По данным контрольной КТ ППН, через 12 месяцев проводимой ГИБТ дупилумабом, отмечалась существенная положительная динамика в виде сокращения полиповидных разрастаний, уменьшения толщины слизистой оболочки околоносовых пазух, особенно в левой верхнечелюстной пазухе (рисунок 1). Отмечалось восстановление пневматизации основной пазухи. Соустья верхнечелюстных пазух были сужены с двух сторон за счет утолщения слизистой. В верхнечелюстных пазухах определялось утолщение слизистой оболочки до 14 мм слева и до 20 мм справа. В ячейках решетчатого лабиринта сохранялось патологическое содержимое до 29 ЕдХ. Значительно уменьшилось утолщение лобных пазух, которое составило не более 4 мм. Носовые ходы были сужены за счет полиповидного утолщения слизистой. Носовая перегородка S-образно искривлена.

Учитывая отсутствие клинических проявлений эозинофилии, практически полное восстановление носового дыхания и частичное восстановление обоняния, при сохраняющемся контроле над симптомами БА и существенном улучшении качества жизни пациента, исходя из соотношения «риск-польза», ГИБТ дупилумабом продолжается по настоящее время.

**Обсуждение**

По результатам многочисленных исследований дупилумаб продемонстрировал оптимальный профиль эффективности и безопасности при лечении Т2-ассоциированных заболеваний [21, 22]. При этом одним из нежелательных явлений ГИБТ дупилумабом является транзиторная эозинофилия. Однако, необходимо отметить, что преходящее повышение эозинофилов обычно незначительно с клинической точки зрения и связано с механизмом действия лекарственного препарата. В ходе проводимых исследований и клинических наблюдений также сообщалось о редких случаях гиперэозинофилии, связанной с такими клиническими состояниями, как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и гиперэозинофильный синдром. Причем, данные случаи связаны со стероидсберегающим эффектом препарата или естественным течением основного заболевания, а не с прямой причинно-следственной связью терапией дупилумабом [23].

Так, по данным одного из мета-анализов, оценивающих эозинофилию крови у пациентов с различными Т2-зависимыми заболеваниями, лечение дупилумабом приводило к транзиторному увеличению количества эозинофилов при БА, ХПРС и атопическом дерматите. При этом эозинофилия, в основном, не сопровождалась клиническими проявлениями и не оказывала заметного влияния на эффективность лечения. Только у 7 из 4666 пациентов наблюдались клинические проявления эозинофилии, причем у 6 из них уровень эозинофилии составил более 3000 кл/мкл. Кроме того, два случая нежелательных явлений, вероятно связанных с эозинофилией, были зарегистрированы у пациентов с ХПРС, получавших плацебо. Интересно, что у пациентов с эозинофильным эзофагитом, не наблюдалось транзиторного повышения количества эозинофилов крови [24].

Конкретная причина временного повышения уровня эозинофилов после введения дупилумаба не известна. Предполагаемый механизм временного увеличения количества эозинофилов заключается в ингибировании опосредованной ИЛ-4 и ИЛ-13 продукции эотаксинов и молекул адгезии клеток сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1), что приводит к снижению миграции эозинофилов в ткани дыхательных путей. Это действие может привести к временному увеличению количества циркулирующих эозинофилов [25, 26]. Данная гипотеза подтверждается доклиническими исследованиями на мышах, в результате которых было показано, что блокада альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4 дупилумабом подавляет центральные пути аллергического воспаления на тканевом уровне [27]. В двух моделях астмы (острой и хронической) у гуманизированных мышей наблюдалось снижение количества эозинофилов в легких и умеренное повышение в крови по сравнению с контрольными и нелеченными животными. Эти доклинические данные согласуются с данными, полученными в клинических исследованиях. Кроме того, в исследовании QUEST оценивали концентрацию плазменного эотаксина-3, хемокина, который действует как мощный хемоаттрактант эозинофилов. Результаты показали, что у пациентов, получавших дупилумаб, наблюдалось снижение уровня эотаксина-3 в плазме по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [27].

Программа клинических исследований по оценке безопасности и эффективности дупилумаба у пациентов с астмой средней и тяжелой степени включала взрослых и подростков, которые были включены в рандомизированные, плацебо-контролируемые, многоцентровые исследования продолжительностью от 24 до 52 недель (исследование фазы 2b для подбора дозы и определения схемы лечения, исследования QUEST и VENTURE). Объединенная популяция для анализа безопасности и эффективности дупилумаба, включала 2359 пациентов, получавших плацебо или дупилумаб в исследовании диапазона доз фазы 2b и QUEST [28, 29].

Количество эозинофилов выше 3000 клеток/мкл во время лечения регистрировалось как нежелательное явление (НЯ), даже при отсутствии сопутствующих симптомов. При исходном уровне эозинофилов в крови > 1500 клеток/мкл пациенты в исследование не включались [28, 30, 31].

В исследовании 2b фазы у пациентов с более высоким исходным уровнем эозинофилов отмечалось транзиторное повышение уровня эозинофилов в крови. Post hoc анализ показал, что в группе дупилумаба по сравнению с плацебо, значимые различия уровня эозинофилов по сравнению с исходным уровнем наблюдались с 4 по 16 неделю в популяции пациентов для оценки безопасности, после 16 недели существенной разницы выявлено не было. В основном различия отмечались начиная с 4 недели в подгруппе пациентов с исходным уровнем эозинофилов не менее 300 кл/мкл. У одного пациента с высоким уровнем эозинофилов в анамнезе (особенно при отсутствии приема кортикостероидов), примерно через 7 недель после начала применения исследуемого препарата (режим дозирования 300 мг каждые 2 недели), наблюдалось НЯ, которое было расценено как гиперэозинофильный синдром. Пациенту был назначен метилпреднизолон, что привело к резкому снижению количества эозинофилов в крови. Вследствие развития гиперэозинофильного синдрома пациент прекратил участие в исследовании. В подгруппе пациентов с исходным уровнем эозинофилов менее 300 кл/мкл не было выявлено значимой разницы между группами дупилумаба и плацебо [28].

В исследовании QUEST было отмечено 4 случая эозинофилии, сопровождавшихся клинической симптоматикой, из них 2 случая были расценены как серьезные (ухудшение гиперэозинофилии и хроническая эозинофильная пневмония). Два случая, отнесенные к категории средней степени тяжести, включали пациента с эозинофильной пневмонией и пациента с гиперэозинофилией [29].

В исследовании VENTURE в группе дупилумаба было выявлено больше случаев транзиторной эозинофилии по сравнению с плацебо (14% vs 1%). У пациентов в группе дупилумаба было больше пациентов со средним транзиторным повышением количества эозинофилов в крови по сравнению с исходным уровнем по сравнению с группой плацебо, при этом у 13% пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови более 3000 кл/мкл. К концу периода лечения дупилумабом повышенный уровень эозинофилов в крови возвращался к исходному уровню. Транзиторная эозинофилия не сопровождалась клиническими проявлениями или неблагоприятными последствиями [30].

В открытом продолженном исследовании (OLE) TRAVERSE (N = 2282) проводилась долгосрочная оценка безопасности и переносимости дупилумаба у пациентов, которые участвовали в предыдущих клинических исследованиях дупилумаба у пациентов с астмой (фаза 2b, QUEST, VENTURE, EXPEDITION (2а фаза)). В целом, профиль безопасности дупилумаба в течение 148 недель применения соответствовал изученному ранее в клинических исследованиях 2 и 3 фазы. НЯ, связанные с эозинофилией, возникшие во время

лечения, были зарегистрированы у 29 (1,4%) из 2062 пациентов, перешедших в OLE из исследований фазы 2b и QUEST. В большинстве случаев это были лабораторные изменения без сопутствующих клинических симптомов. Сообщалось о трех случаях развития ЭГПА (все пациенты получали дупилумаб в предшествующем исследовании и продолжали в исследовании TRAVERSE (группа «дупилумаб – дупилумаб»).

В группе пациентов с гормонозависимой астмой (перешедших в OLE из исследования VENTURE) частота НЯ, связанных с эозинофилией, возникших во время лечения, составила 6,4% (12 пациентов из 187), включая два случая ЭГПА, возникших во время лечения, которые привели к прекращению лечения (один случай в группе, получавшей плацебо в предшествующем исследовании и дупилумаб в TRAVERSE (группа «плацебо – дупилумаб»), и один в группе «дупилумаб – дупилумаб») [32].

В исследованиях SINUS-24 и SINUS-52, как и в предыдущих исследованиях дупилумаба, наблюдалось транзиторное и не значимое повышение среднего (но не медианного) уровня эозинофилов в крови у пациентов с ХПРС, получавших дупилумаб. В исследовании SINUS-52 количество эозинофилов вернулось к исходному уровню к концу 52-недельного периода лечения. У четырех пациентов наблюдалась клинически значимая эозинофилия, описанная как НЯ, связанное с лечением: у одного пациента наблюдался ЭГПА во время лечения дупилумабом; у одного пациента была отмечена эозинофилия, сопровождавшаяся артралгией,обострением астмы и бессонницей на фоне терапии дупилумабом; у одного пациента наблюдался ЭГПА спустя более 300 дней после однократного введения дупилумаба; а также у одного пациента отмечен ЭГПА группе плацебо [33].

Необходимо отметить, что при проведении отбора на ГИБТ кандидатов с тяжелыми Т2-ассоциированными заболеваниями важное значение приобретает предварительное обследование пациентов с целью исключения первичных и вторичных эозинофилий. На практике лечащему врачу чаще приходится сталкиваться с необходимостью дифференциальной диагностики именно с неклональными (вторичными) эозинофилиями. К таким заболеваниям, помимо Т2-ассоциированных, принято относить некоторые системные васкулиты (ЭГПА, узелковый полиартериит) и ревматологические заболевания (системная красная волчанка, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит), острые и хронические эозинофильные пневмонии, в т.ч. синдром Леффлера, а также паразитарные инвазии (токсоплазмоз, токсакароз и др.), аллергический бронхолегочный аспергиллез, первичные эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, дерматологические заболевания неаллергического генеза – синдром Уэллса. Проводя дифференциальную диагностику необходимо помнить и о негематологических и гематологических неопластических процессах, при которых эозинофилы не являются частью неопластического клона – системный мастоцитоз, солидные опухоли, лимфомы и острый лимфобластный лейкоз [34].

Согласно последним международным рекомендациям (Global Initiative for Asthma, GINA, 2023) программа предварительного обследования претендентов на ГИБТ при текущем уровне эозинофилии ≥ 300 кл/мкл должна включать диагностику паразитарных инвазий и проведения лечения в случае их выявления [35]. Необходимо отметить, что предварительная диагностика перед назначением ГИБТ и лабораторный скрининг паразитарных инвазий (трехкратное исследование кала на яйца гельминтов, серодиагностика – определение антител к паразитам, выявление возбудителей методом полимеразной цепной реакции) в процессе применения таргетной терапии приобретает важное значение в эндемичных по данным нозологиям районам проживания пациентов.

В случае гиперэозинофилии ≥1500 кл/мкл, необходимо исключение ЭГПА, в т.ч. определение АНЦА в сыворотке крови и проведение КТ ППН [35]. ЭГПА – это заболевание, которое представляет собой редкий васкулит мелких сосудов, возникающий у пациентов с астмой и эозинофилией крови, также характеризующийся тканевой эозинофилией, некротизирующим васкулитом и преобладающим эозинофильным гранулематозным воспалением. Учитывая наличие доказанного стероидсберегающего эффекта дупилумаба, у некоторых пациентов со стероидзависимой БА отмена СГКС может приводить к манифестации ЭГПА, который ранее не был диагностирован и расценивался как БА. Поэтому важно учитывать классификационные критерии данного заболевания для своевременной верификации диагноза как до, так и в процессе проведения ГИБТ. К таким критериям, повышающим вероятность диагноза ЭГПА, относятся: максимальное количество эозинофилов ≥ 1х109/л (+5 баллов), обструктивное заболевание дыхательных путей (+3), полипы носа (+3), внесосудистое воспаление с преобладанием эозинофилов по данным биопсии (+2), множественный мононеврит и/или двигательная нейропатия, не связанная с радикулопатией (+1). Также необходимо учитывать другие параметры, которые делают вероятность ЭГПА менее вероятной и поэтому оцениваются отрицательно. Эти параметры включают цитоплазматический тип антинейтрофильных цитоплазматических антител (antineutrophil cytoplasmic antibodies, c-ANCA) или антитела к протеиназе-3 (-3) и гематурию (-1). При достижении совокупного балла 6 или более пациент с диагнозом васкулит сосудов малого или среднего калибра может быть классифицирован как имеющий ЭГПА с чувствительностью 85% и специфичностью 99% [36].

Исходя из вышеизложенного, необходимо учитывать, что ведение пациентов с Т2-ассоциированными заболеваниями, такими как БА и ХПРС, требует междисциплинарного подхода с участием врача-аллерголога-иммунолога, пульмонолога, оториноларинголога. Для исключения системных, инфекционных, а также гематологических заболеваний, ассоциированных с эозинофилией, необходимы консультации врача-ревматолога, инфекциониста (паразитолога) и, в некоторых случаях, гематолога.

При этом, врачам, осуществляющим отбор пациентов для назначения ГИБТ, следует помнить, что одним из критериев выбора таргетной биологической терапии дупилумабом является диапазон эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл и ≤ 1500/мкл [35].

**Выводы**

Таким образом, наличие стойкой эозинофилии у пациентов как на этапе выбора, так и в период проведения таргетной терапии, в том числе дупилумабом, требует тщательного наблюдения за клиническими проявлениями и мониторинга лабораторно-инструментальных показателей для своевременной диагностики и лечения заболеваний, которые являются истинной причиной эозинофилии в конкретной клинической ситуации. При этом следует учитывать, что накопленный многолетний научный опыт, а также представленные клинические наблюдения авторов данной публикации свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ГИБТ дупилумабом.

**Список литературы / References**

1. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, Johnson RR, Kapoor U, Khokhar FA, Daizadeh N, Chen Z, Laws E, Ortiz B, Jacob-Nara JA, Mannent LP, Rowe PJ, Deniz Y. 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 Oct;10(10):2695-2709. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.019. Epub 2022 May 28. PMID: 35636689.
2. Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, Gallo F, Riccardi E, Bertolini F, Carriero V, Arrigo E, Ciprandi G. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life. Biomedicines. 2021 Nov 13;9(11):1684. doi: 10.3390/biomedicines9111684. PMID: 34829913; PMCID: PMC8615363.
3. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017 May;13(5):425-437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28277826.
4. Coverstone AM, Seibold MA, Peters MC. Diagnosis and Management of T2-High Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Feb;8(2):442-450. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.020. PMID: 32037108.
5. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441637.
6. Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, Ekerljung L. Severe Asthma in a General Population Study: Prevalence and Clinical Characteristics. J Asthma Allergy. 2021 Sep 16;14:1105-1115. doi: 10.2147/JAA.S327659. PMID: 34556999; PMCID: PMC8454418.
7. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969. PMID: 28877019.
8. Kankaanranta H, Viinanen A, Ilmarinen P, Hisinger-Mölkänen H, Mehtälä J, Ylisaukko-Oja T, Idänpään-Heikkilä JJ, Lehtimäki L. Comorbidity Burden in Severe and Nonsevere Asthma: A Nationwide Observational Study (FINASTHMA). J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Jan;12(1):135-145.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.034. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37797715.
9. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD. Asthma severity and medical resource utilisation. Eur Respir J. 2004 May;23(5):723-9. doi: 10.1183/09031936.04.00004904. PMID: 15176687.
10. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, Suruki RY, Kawatkar AA. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Jan-Feb;4(1):120-9.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.003. Epub 2015 Oct 4. PMID: 26439182.
11. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, Fitzgerald JM. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. Can Respir J. 2010 Mar-Apr;17(2):74-80. doi: 10.1155/2010/361071. PMID: 20422063; PMCID: PMC2866215.
12. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA²LEN study. Allergy. 2011 Sep;66(9):1216-23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x. Epub 2011 May 24. PMID: 21605125.
13. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, Metson R. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2015 May;125(5):1056-61. doi: 10.1002/lary.25054. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25431320.
14. Kato A, Peters AT, Stevens WW, Schleimer RP, Tan BK, Kern RC. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. Allergy. 2022 Mar;77(3):812-826. doi: 10.1111/all.15074. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34473358; PMCID: PMC9148187.
15. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
16. Ricciardolo FLM, Levra S, Sprio AE, Bertolini F, Carriero V, Gallo F, Ciprandi G. A real-world assessment of asthma with chronic rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jul;125(1):65-71. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.004. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32171930.
17. Vatrella A., Fabozzi I., Calabrese C., Maselli R., Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. J Asthma Allergy. 2014;7:123–130. <https://doi.org/10.2147/JAA.S52387>.
18. Slager R.E., Otulana B.A., Hawkins G.A., Yen Y.P., Peters S.P., Wenzel S.E. et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(2):516–522. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.030>.
19. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. Science. 1998;282(5397):2258–2261. <https://doi.org/10.1126/science.282.5397.2258>.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Дупиксент® Регистрационный номер: ЛП-005440 от 19.04.2023. Доступно по ссылке: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d1bf7ebf-d7cf-44c7-9312-6a29d0879b55>. Ссылка активна на 06.02.2024.
21. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):11-25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34597534.
22. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, 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 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1618. PMID: 31543428.
23. Caminati M, Micheletto C, Norelli F, Olivieri B, Ottaviano G, Padoan R, Piacentini G, Schiappoli M, Senna G, Menzella F. Safety of dupilumab in T2 airways conditions: focus on eosinophilia across trials and real-life evidence. Expert Opin Biol Ther. 2024 Jan 10:1-9. doi: 10.1080/14712598.2024.2304556. Epub ahead of print. PMID: 38197326.
24. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, Johnson RR, Kapoor U, Khokhar FA, Daizadeh N, Chen Z, Laws E, Ortiz B, Jacob-Nara JA, Mannent LP, Rowe PJ, Deniz Y. 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 Oct;10(10):2695-2709. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.019. Epub 2022 May 28. PMID: 35636689.
25. Shinkai A YH, Koike M, et al. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. J Immunol., 1999;163(3):1602-10.
26. Yoshifuku K MS, Ohori J, et al. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. Rhinology. 2007;45(3):235-41.
27. Le Floc'h A et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Rα antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. Allergy. 2020 May;75(5):1188-1204.
28. Wenzel S CM, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016;388(10039):31-44. doi:10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
29. Castro M CJ, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-2496. doi:10.1056/NEJMoa1804092.
30. Rabe KF NP, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018;378(26):2475-85.
31. Wechsler ME et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):11-25.
32. Wechsler ME et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):11-25.
33. 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):1638-1650.
34. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, Ewing J, Harrison CN, Knapper S, McLornan D, Mead AJ, Radia D, Bain BJ; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017 Feb;176(4):553-572. doi: 10.1111/bjh.14488. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112388.
35. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Электронный ресурс: https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/ Дата доступа: 2024-02-12.
36. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nat Rev Rheumatol. 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w. Epub 2023 May 9. PMID: 37161084.

**Рисунок 1.** Данные КТ ППН пациента Ф.: А – до терапии дупилумабом, Б – через 12 месяцев терапии дупилумабом. Наблюдается уменьшение тотального заполнения ППН полипозными массами, появляется пневматизация. Особенно отчетливо вышеуказанные изменения определяются в левой верхнечелюстной пазухе (стрелка).

А



Б

