Вестник оториноларингологии
2021, Т. 86, №2, с. 43-48
https://doi.org/10.17116/otorino20218602143

Vestnik otorinolaringologii
2021, Vol. 86, No. 2, pp. 43-48
https://doi.org/10.17116/otorino20218602143

Влияние реслизумаба на течение хронического риносинусита у больных с эозинофильной астмой

© Н.В. БОЙКО[1], О.Е. ЛОДОЧКИНА[2], М.М. КИТ[2], В.Г. КУЛЕШОВА[2], Н.Г. НЕДАШКОВСКАЯ[3]

[1]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;
[2]ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия;
[3]ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Хронический риносинусит (ХРС) с полипами ассоциирован с эозинофильным воспалением, при котором ключевым медиатором является интерлейкин-5 (IL-5), и нередко сочетается с астмой.

Цель исследования. Оценить терапевтический потенциал реслизумаба — гуманизированного анти-IL-5 моноклонального антитела — для лечения ХРС с полипами у больных с тяжелой астмой.

Материал и методы. Обследованы 9 больных, получавших внутривенно реслизумаб в дозе 3 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 4 нед по поводу тяжелой астмы. Наличие ХРС с полипами выявлено у 7 из 9 больных, изменения при спиральной компьютерной томографии (СКТ) околоносовых пазух — у всех больных, у 2 — обнаружены симптомы хронического неаллергического ринита с эозинофильным синдромом — NARES. Контроль эффективности лечения осуществляли через 6 мес от начала лечения по динамике назальных симптомов (SNOT-22), эндоскопической картины носа, общего индекса полипов (TPS), изменениям на СКТ околоносовых пазух по шкале Lund—Mackay, риноцитограмме, содержанию эозинофильного катионного протеина в крови, уровню системной эозинофилии. Эффективность контроля астмы оценивали по снижению частоты обострений астмы, потребности в системных кортикостероидах, данным спирометрии и АСТ (Asthma Control Test — опросник по контролю симптомов астмы).

Результаты. Наряду с заметным улучшением контроля астмы у 8 из 9 больных отмечены клинические, эндоскопические, радиологические признаки ослабления выраженности назальных симптомов. Более выраженное улучшение контроля астмы достигнуто у больных с ХРС с полипами. У больных с ХРС с полипами удалось выявить анамнестически присутствие симптомов NARES в ранних стадиях заболевания. Это указывает на то, что NARES, возможно, является предвестником развития эозинофильной не-IgE-обусловленной астмы и полипов носа.

Выводы. Лечение препаратом реслизумаб больных с эозинофильной астмой и сопутствующими ХРС с полипами и NARES приводит не только к улучшению контроля симптомов астмы, но и к значительному регрессу назальных симптомов.

Ключевые слова: *хронический риносинусит с полипами, астма, интерлейкин-5, реслизумаб, неаллергический эозинофильный респираторный синдром.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Бойко Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-1316-5061; e-library SPIN: 2031-2701; e-mail: nvboiko@gmail.com
Лодочкина О.Е. — https://orcid.org/0000-0001-7401-0680; e-mail: stefani0640@yandex.ru
Кит М.М. — e-mail: kitm003@yandex.ru
Кулешова В.Г. — e-mail: viktoriakuleshova@yandex.ru
Недашковская Н.Г. — e-mail: nenagen@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Бойко Н.В. — e-mail: nvboiko@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Бойко Н.В., Лодочкина О.Е., Кит М.М., Кулешова В.Г., Недашковская Н.Г. Влияние реслизумаба на течение хронического риносинусита у больных с эозинофильной астмой. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):43–48.
https://doi.org/10.17116/otorino20218602143

Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma

© N.V. BOIKO[1], O.E. LODOCHKINA[2], M.M. KIT[2], V.G. KULESHOVA[2], N.G. NEDASHKOVSKAYA[3]

[1]Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia;
[2]Regional consultative and diagnostic center, Rostov-on-Don, Russia;
[3]Regional clinic hospital, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis (CRS) with polyps is associated with eosinophilic inflammation, in which the key mediator is interleukin — 5 (IL-5) and is often combined with asthma.

Research objectives. To evaluate the therapeutic potential of reslizumab-humanized anti-IL-5 monoclonal antibody for the treatment of CRS with polyps in patients with severe asthma.

Patients and methods. We investigated the cases of 9 patients with severe asthma treated with intravenous reslizumab at a dose of 3 mg per 1 kg of weight with regularity once in 4 weeks. The presence of CRS with polyps was revealed in 7 of 9 patients, SCT scanning of the paranasal sinuses indicated changes in all the patients, 2 patients had symptoms of chronic non-allergic rhinitis (NARES).The treatment effectiveness control was carried out after 6 months from the beginning of the treatment by the dynamics of nasal symptoms (SNOT-22), endoscopic image of the nose, total polyp score (TPS), changes in the SCT of the paranasal sinuses on the Lund-Mackay scale, rhinocytogram, the content of eosinophilic cationic protein in the blood, the level of systemic eo-

sinophilia. The effectiveness of asthma control was assessed by the reduction of the frequency of asthma exacerbations, the need for systemic corticosteroids, spirometry data and Asthma Control Test (ACT) results. Along with a marked improvement in asthma control, 8 out of 9 patients displayed clinical, endoscopic, radiological signs of weakening of nasal symptoms. More significant improvement in asthma control was achieved in patients having CRS with polyps. In the group of patients having CRS with polyps, it was possible to detect anamnestic presence of NARES symptoms in the early stages of the disease. This indicates that NARES can be a precursor to the development of eosinophilic, non-IgE-induced asthma and nasal polyps.
Conclusion. Treatment with reslizumab in patients with eosinophilic asthma and concomitant CRS with polyps and chronic non-allergic rhinitis (NARES) leads not only to improved control of asthma symptoms, but also to a significant regression of nasal symptoms.

Keywords: *chronic rhinosinusitis with polyps, asthma, interleukin-5, reslizumab, Cinqair, non-allergic eosinophilic respiratory syndrome.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Boiko N.V. — https://orcid.org/0000-0002-1316-5061; e-library SPIN: 2031-2701; e-mail: nvboiko@gmail.com
Lodochkina O.E. — https://orcid.org/0000-0001-7401-0680; e-mail: stefani0640@yandex.ru
Kit M.M. — e-mail: kitm003@yandex.ru
Kuleshova V.G. — e-mail: viktoriakuleshova@yandex.ru
Nedashkovskaya N.G. — e-mail: nenagen@mail.ru
Corresponding author: Boiko N.V. — e-mail: nvboiko@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Boiko NV, Lodochkina OE, Kit MM, Kuleshova VG, Nedashkovskaya NG. Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(2):43–48. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/otorino20218602143

Изменения парадигмы развития медицины, связанные с переходом от стандартизации к персонализированному лечению, привели к разделению таких гетерогенных заболеваний, как астма и хронический риносинусит (ХРС), на клинически сходные группы, называемые фенотипами.

Согласно международным консенсусным документам [1], выделяют два фенотипа ХРС, различающиеся по характеру воспалительного иммунного и ремоделирующего профиля: ХРС с полипами и ХРС без полипов. Первый фенотип ассоциирован с эозинофильным, или Th2-поляризованным, воспалением, второй — с нейтрофильным, или не-Th2-поляризованным. У 80—90% больных белой расы, страдающих ХРС с полипами, отмечаются значительная системная и местная эозинофилия, повышение локального уровня Th2-зависимых цитокинов, таких как интерлейкины (IL)-5, -4, -13, -17, повышение экспрессии рецепторов к IL-5 и локальной продукции иммуноглобулина E (IgE), причем ключевым медиатором эозинофильного воспаления является IL-5, который обеспечивает активацию, хемотаксис и выживание эозинофилов [2, 3].

ХРС с полипами нередко сочетается с астмой. У больных с астмой полипозный риносинусит выявляется в 7—16% случаев и более чем в 80% случаев присутствуют рентгенологические признаки воспалительных заболеваний околоносовых пазух [4, 5], в то время как у 48—66% больных с полипозным риносинуситом сопутствующим заболеванием является астма [6, 7]. Эти коморбидные заболевания взаимно отягощают друг друга: с одной стороны, астма у больных с ХРС с полипами протекает гораздо тяжелее [8, 9], с другой — больным этой группы свойственны более частые рецидивы полипов после хирургического лечения [10].

Астма также представляет собой группу клинических вариантов, различающихся по патофизиологическим параметрам, типу и тяжести воспаления, ответу на кортикостероидную терапию и многим другим. На сегодняшний день выделяют несколько фенотипов астмы [11, 12]. Воспаление при эозинофильной астме имеет сходные черты с таковым у больных ХРС с полипами: повышенное содержание эозинофилов в слизистых оболочках, мокроте и крови, Th2-тип воспалительной реакции с гиперпродукцией IL-5 и эозинофильного катионного протеина (Eosinophil Cationic Protein — ECP) [13].

В последнее десятилетие в лечении астмы появилось новое перспективное направление — таргетная терапия гуманизированными моноклональными антителами (биологические препараты, biologics) [14, 15]. Наличие корреляции тяжести течения ХРС с полипами и эозинофильной астмы, близость эндотипов этих заболеваний [16] и успехи в применении моноклональных антител для лечения тяжелой астмы [15] объясняют интерес к исследованию возможности применения этой группы препаратов у больных с ХРС с полипами, хотя такие исследования немногочисленны [17, 18]. Поскольку у многих из этих препаратов нет утвержденных показаний для лечения ХРС, большинство исследований подобного рода проведено на пациентах, получавших препараты на основе моноклональных антител для лечения тяжелой астмы.

Показано, что реслизумаб специфически связывается с IL-5, вызывая ограничение дифференцировки, хемотаксиса, активации и выживаемости эозинофилов [19, 13], тем самым снижая уровень эозинофильного воспаления и ремоделирования дыхательных путей.

Цель исследования — оценить терапевтический потенциал реслизумаба — гуманизированного анти-IL-5 моноклонального антитела — для лечения ХРС с полипами у больных с тяжелой астмой.

Материал и методы

Мы исследовали 9 больных в возрасте от 29 до 59 лет, получающих лечение реслизумабом по поводу тяжелой эозинофильной астмы. Исследование проведено на базе пульмонологических отделений многопрофильных лечебных учреждений: ГАУ РО «ОКДЦ» ГБУ РО «ОКБ №2» Ростова-на-Дону в период с января по ноябрь 2019 г.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом тяжелой эозинофильной астмы, эозинофилией крови и мокроты, отсутствием адекватного контроля симптомов астмы или обострениями чаще 1 раза в год, несмотря на стандартное лечение, соответствующее IV—V ступени по классификации GINA 2019 г. [20].

Реслизумаб вводили внутривенно в дозе 3 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 4 нед в качестве дополнения к базисной терапии астмы, которую больные получали ранее. Исследование больных до начала лечения и после 5 введений препарата включало эндоскопию полости носа с определением общего индекса полипов (TPS), спиральную компьютерную томографию (СКТ) околоносовых пазух, риноцитограмму, определение содержания эозинофилов в крови и ECP в сыворотке крови, аллергологическое исследование с помощью метода ImmunoCAP, спирометрию. TPS оценивали в баллах по стандартной схеме: 0 — нет полипов, 1 — мелкие полипы в среднем носовом ходе, не выходящие за пределы нижнего края средней носовой раковины, 2 — полипы, выходящие за пределы нижнего края средней носовой раковины, 3 — крупные полипы, достигающие нижнего края нижней носовой раковины, или полипы, расположенные медиально от средней носовой раковины, 4 — крупные обтурирующие полипы [17]. Индекс TPS определяли как сумму индексов обеих половин носа. Состояние околоносовых пазух и остиомеатального комплекса на СКТ оценивали по шкале Lund—Mackay [21].

Риноцитограмму проводили методом жидкостной цитологии с окраской препаратов по Папаниколау. Для забора назальной слизи использовали цитощетки, которые помещали во флакон с транспортной средой. Уровень системной эозинофилии оценивали по содержанию клеток в 1 мкл. Содержание клеток рассчитывали по формуле: количество лейкоцитов 10^9 × количество эозинофилов в процентах × 10.

Помимо объективных показателей, для оценки динамики симптомов использовали опросник SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test-22), включающий оценку основных симптомов патологии носа и околоносовых пазух, психологических симптомов и качества сна, и опросник по контролю симптомов астмы ACT (Asthma Control Test).

Эффективность контроля симптомов астмы оценивалась пульмонологом по снижению частоты обострений астмы, в том числе обострений, требующих применения системных глюкокортикостероидов (ГКС), улучшению качества жизни и данным спирометрии и опросника по контролю симптомов астмы ACT.

В статье приведен анализ результатов лечения через 6 мес от начала курса, все больные продолжают получать препарат ввиду сохранения хорошего эффекта.

Результаты

У всех 9 больных при первичном осмотре выявлены симптомы патологии носа и околоносовых пазух: водянистое (чаще) или густое отделяемое из носа (9 из 9), стойкое (6 из 9) или периодически возникающее (3 из 9) затруднение носового дыхания, постназальный затек (6 из 9), снижение обоняния (7 из 9), нарушение вкуса (7 из 9).

Продолжительность заболевания была от 2 до 17 лет, причем у 7 больных заболевание начиналось с появления симптомов ринита в виде обильных водянистых выделений из носа и приступов чиханья, однако многократное аллергологическое исследование не выявляло признаков сенсибилизации. В последующем у этих больных появлялась заложенность носа, затем присоединялись симптомы астмы и полипы.

При эндоскопическом исследовании полипы в полости носа обнаружены у 7 больных с индексом TPS от 2 до 5 (данные этих больных приведены в **таблице**, №1—7). На СКТ околоносовых пазух у больных этой группы обнаружены признаки воспалительных изменений всех пазух по шкале Lund—Mackay от 11 до 20. Все больные с полипами, помимо базисной терапии астмы, получали интраназальные ГКС в стандартных дозах, 2 из них в прошлом однократно проводилась эндоскопическая полисинусотомия.

У 2 больных полипы в полости носа не обнаружены (**см. таблицу**, №8, 9), но отмечены отек слизистой оболочки носа при эндоскопии и утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух по данным СКТ. Эти больные в течение длительного времени наблюдались амбулаторно с диагнозом: аллергический ринит. Однако выявленная эозинофилия в риноцитограмме (до 75%), значительное повышение содержания ECP в крови и двукратные отрицательные результаты аллергологического обследования позволили нам установить этим больным диагноз: неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (Nonallergic rhinitis with eosinophilia, NARES). Следует отметить, что у этих больных более выраженный эффект при применении реслизумаба отмечен в регрессе назальных симптомов по данным опросника SNOT-22, показатели ACT и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) улучшились в меньшей степени.

Значительное уменьшение уровня эозинофилии крови зарегистрировано у всех больных уже после первого введе-

Изменение основных показателей, характеризующих эффективность лечения реслизумабом
Changes of the main indicators, characterizing the efficiency of the treatment with reslizumab

Пациент, №	Возраст, годы	SNOT-22		ACT		ОФВ1,%		TPS		Шкала Lund—Mackay		Эозинофилы: количество клеток в 1 мкл (%)		ECP (нг/мл)	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
1	58	36	3	15	24	42	76	2	0	13	6	608 (8,82)	38,7 (1,6)	43,7	6,7
2	29	48	22	8	22	86	106	2	4	19	23	2345 (25,2)	61,6 (1,1)	68	9,8
3	55	62	49	11	21	48	83	2	0	11	7	2170 (21,3)	119 (2,2)	43,5	11,6
4	34	81	39	5	22	68	71	5	4	17	9	1194 (13,8)	127 (0,7)	20,1	8,7
5	41	64	29	7	22	86	103	5	1	20	5	2487 (13,2)	136 (2,2)	168	20,1
6	47	78	36	6	23	67	89	5	3	16	12	1522 (14,5)	137 (2,1)	98	9,8
7	49	86	86	6	9	80	33	3	4	19	23	854 (8,6)	122 (1,4)	73,1	20,1
8	33	83	64	5	8	22	26	0	0	2	2	566 (9,5)	58 (0,85)	31,5	14,1
9	31	79	41	8	16	33	49	0	0	1	1	738 (8,4)	93 (1,5)	27,5	13,3

Примечание. SNOT-22 — оценочный тест синоназальных симптомов; ACT — тест оценки контроля астмы; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; TPS — общий индекс полипов в баллах; Lund—Mackay score — радиологическая оценочная шкала воспалительных изменений околоносовых пазух и остиомеатального комплекса при хроническом риносинусите; ECP — эозинофильный катионный протеин.

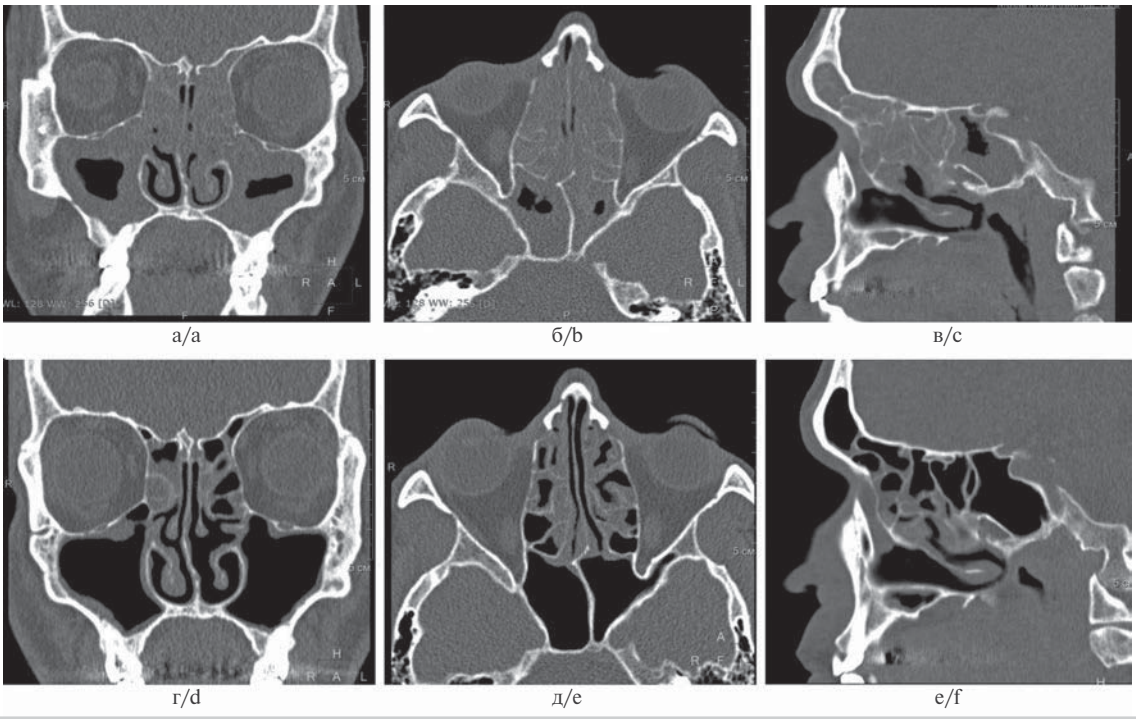


Рис. 2. **Спиральные компьютерные томограммы околоносовых пазух больного *X.***
а, б, в — до лечения; г, д, е — через 6 мес после начала лечения реслизумабом.

Fig. 2. **SCT of the paranasal sinuses of patient *X.***
a, b, c, — before the treatment; d, e, f, — 6 months after the start of the treatment with reslizumab.

ния препарата, и низкий уровень эозинофилов сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на некоторые колебания этого показателя.

Улучшение носового дыхания (в большей или меньшей степени) отметили 8 из 9 больных, что выразилось в динамике показателей опросника SNOT-22. Улучшение обоняния уже после первого введения препарата отметили 4 больных, еще у 2 больных гипосмия исчезла через 2 мес после начала лечения. Положительная динамика в течении ХРС с полипами подтверждена данными эндоскопии (уменьшение TPS) и СКТ околоносовых пазух **(см. таблицу)**. Улучшение носового дыхания позволило 3 больным отказаться от использования интраназальных ГКС.

У 6 из 9 больных отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов астмы: улучшение показателя ОФВ1, переносимости физической нагрузки, снижение потребности в сальбутамоле или других короткодействующих β_2-агонистов. Пациенты отметили улучшение качества сна, повышение работоспособности и улучшение эмоционального фона. На протяжении всего периода наблюдения не было обострений астмы. Увеличение показателя АСТ до 20 баллов и более наблюдалось у 6 из 9 больных, что говорит о достижении контроля над симптомами астмы, причем у всех этих больных выявлен ХРС с полипами **(см. таблицу**, №1—6). Отсутствие субъективного и объективного улучшения зарегистрировано у 1 больной с аспириновой астмой **(см. таблицу**, №7), хотя пациентка полностью соответствовала критериям включения в исследование. В результате лечения у 4 из 6 больных, получавших системные ГКС на момент начала исследования, прием ГКС отменен, снижение дозы достигнуто у 1 больного, в 1 случае прием системных ГКС продолжен в прежней дозе.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни больного *X.*, у которого получен самый выраженный эффект от применения реслизумаба.

Больной *X.*, 41 года, с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой, GINA V ступени, ХРС с полипами. Заболевание дебютировало в возрасте 27 лет с назальных симптомов в виде приступов ринореи и чиханья. Отмечал обильные водянистые выделения из носа, не сопровождающиеся заложенностью носа, на протяжении 11 лет. Неоднократно проведенное аллергологическое обследование не выявляло сенсибилизации к используемым аллергенам. В возрасте 38 лет появился приступообразный кашель, чаще ночной, с удушьем. При обследовании у пульмонолога диагностирована астма, начато лечение интраназальными ГКС в сочетании с β_2-агонистами длительного действия. Одновременно больной отметил нарастающее затруднение носового дыхания, прогрессирующую гипосмию, к лечению добавлены назальные топические ГКС. Через 2 года на фоне проводимой базовой терапии по поводу астмы перенес несколько эпизодов эозинофильной пневмонии. Обострения астмы, при которых требовалась госпитализация, участились до 3—4 раз в год, возникла необходимость лечения системными ГКС (курсами). Учитывая тяжелое течение астмы, больной отобран в группу лечения реслизумабом.

При осмотре жалуется на резкое затруднение носового дыхания, отсутствие обоняния, постназальный затек. При эндоскопическом исследовании выявлены отек слизистой оболочки полости носа, наличие полипов средних размеров в обеих половинах носа, больше слева **(рис. 1, а, на цв. вклейке)**. Результаты СКТ околоносовых пазух по шкале Lund—Mackay: R10L10T20 **(рис. 2, а—в)**.

Больному произведено 5 введений реслизумаба в дозе 3,0 мг на 1 кг массы тела с интервалом 4 нед. Оценка результатов лечения проведена через 6 мес от начала лечения. Динамика оцениваемых показателей приведена в **таблице** (№5) и на **рис. 1, б, 2, г—е.**

Обсуждение

При исследовании 9 больных с тяжелой эозинофильной астмой наличие ХРС с полипами выявлено у 7 пациентов, у 2 больных отмечались симптомы хронического ринита, соответствующие клинической картине NARES. Воспалительные изменения околоносовых пазух на СКТ выявлены в 100% случаев.

В нашем исследовании впервые в России проведена оценка динамики назальных симптомов при применении реслизумаба по объективным показателям (эндоскопическое исследование полости носа, СКТ околоносовых пазух, риноцитограмма). Наряду с заметным улучшением контроля над симптомами астмы, которое подтверждалось исследованиями функции легких, у больных отмечены клинические, эндоскопические, рентгенологические признаки ослабления выраженности назальных симптомов. Улучшение качества жизни подтверждено результатами опросника SNOT-22, выявившего ослабление таких симптомов, как ринорея, затруднение носового дыхания, нарушение обоняния, нарушения сна.

Данные эндоскопического исследования выявили сокращение размера полипов у 5 из 7 больных при снижении выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки околоносовых пазух в оценке по шкале Lund—Mackay, что свидетельствует о возможности обратного развития полипозного процесса на фоне применения реслизумаба. Мы не отметили положительной динамики назальных симптомов и течения астмы у 1 больной с аспириновой астмой. Еще у 1 больной достигнут контроль над симптомами астмы (увеличение показателя АСТ с 8 до 22 и ОФВ1 с 86 до 106%), однако рост полипов продолжился (TPS увеличился с 2 до 4).

В литературе имеются данные о том, что присутствие полипов у больных с эозинофильной астмой позволяет прогнозировать положительный результат при лечении реслизумабом. Так, S. Weinstein и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезни 953 больных с неконтролируемой астмой, получавших лечение реслизумабом на протяжении 52 нед. У 150 (16%) больных, с их слов, отмечено наличие полипозного риносинусита, хотя эндоскопическое исследование полости носа и СКТ околоносовых пазух не проводились. Несмотря на эти важные ограничения, авторы пришли к выводу, что у больных с полипозным риносинуситом получено более существенное улучшение легочных показателей, чем у больных без полипов [22].

В нашей небольшой выборке мы также отметили более выраженное улучшение контроля астмы у больных с полипами по сравнению с теми 2 пациентами, у которых полипы не обнаружены. Однако эти 2 больных, на наш взгляд, также представляют определенный интерес. Эозинофилия в риноцитограмме (до 75%), повышение содержания ECP в крови и не менее чем двукратные отрицательные результаты аллергологического обследования позволили нам установить этим 2 больным диагноз: NARES. У 5 из 7 больных с ХРС с полипами нам удалось выявить анамнестически присутствие сходных симптомов в начале заболевания с последующим развитием полипозного процесса. Эти наблюдения подтверждают ранее высказанное предположение [23], что NARES может быть предвестником развития аспириновой астмы, не-IgE-обусловленной астмы и полипов носа.

Улучшение, наблюдаемое в клиническом течении как ХРС с полипами, так и коморбидной астмы, свидетельствует о том, что реслизумаб воздействует на эозинофильное воспаление как нижних, так и верхних дыхательных путей. Результаты нашего клинического исследования совпадают с выводами других авторов [17, 24].

Исследования цитокинового профиля воспаления позволяют уточнить патогенетические особенности различных фенотипов заболевания, что определяет направление таргетной терапии [3, 25—27]. Однако исследования содержания цитокинов в тканях полипов и слизистой оболочке полости носа в настоящее время выходят за рамки возможностей практического здравоохранения. Для включения больных в группу, подлежащую лечению реслизумабом, использованы стандартные критерии [28]. Неоднородность полученных нами результатов ориентирует дальнейшие исследования на выявление дополнительных критериев прогнозирования успешности терапии, одним из которых может быть наличие у больного сочетания астмы и полипозного риносинусита.

Полученные нами на ограниченном количестве наблюдений результаты свидетельствуют о возможности существенных положительных изменений в показателях АСТ и спирометрии у больных бронхиальной астмой с коморбидным полипозным риносинуситом и о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Лечение реслизумабом больных с эозинофильной астмой и сопутствующими ХРС с полипами и хроническим неаллергическим ринитом приводит не только к улучшению контроля симптомов астмы, но и к значительному регрессу назальных симптомов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

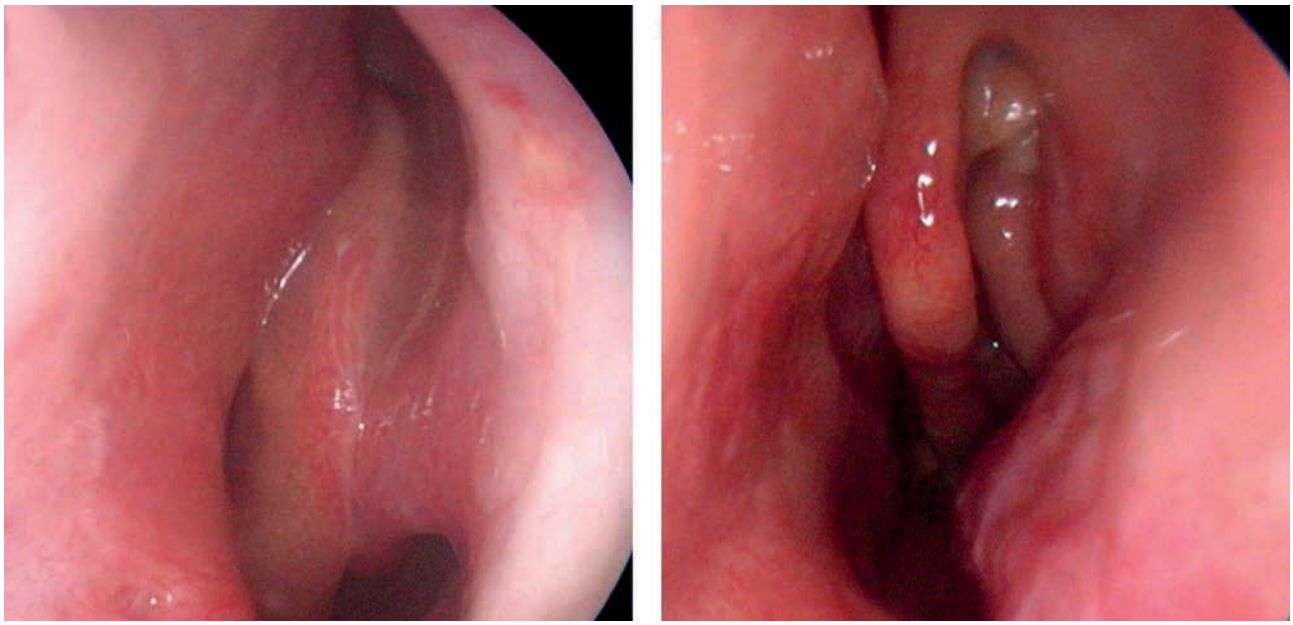
1. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, Schleimer RP, Ledford D. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(6):1479-1490. https://doi:10.1016/j.jaci.2013.02.036
2. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Bürner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2005;35(9):1186-1191. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02316.x
3. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Förster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Ziąber A, Holtappels G, De Ruyck N, Wang X, Van Drunen C, Mullol J, Hellings P, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund V, Zhang L, Fok-

kens W, Bachert C. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1449-1456.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324

4. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Rhinosinusitis in severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(1):73-80. https://doi.org/10.1067/mai.2001.111593
5. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2016;6(S1):3-21. https://doi.org/10.1002/alr.21694
6. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2016;6(4):373-377. https://doi.org/10.1002/alr.21674
7. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2016;4(4):565-572. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012
8. Bachert C, Claeys SE, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2010;10(3):194-201. https://doi.org/10.1007/s11882-010-0096-0
9. Huang CC, Wang CH, Fu CH, Huang CC, Chang PH, Chen IW, Lee T-J. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study. *Medicine*. 2016;95(31):e4294. https://doi.org/10.1097/md.0000000000004294
10. Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2014;28(3):192-198. https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4033
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approach. *Nature Medicine*. 2012;18(5):716-725. https://doi.org/10.1038/nm.2678
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2018. https://doi.org/10.1183/09031936.00138707
13. Koennecle M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenderg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo Journal International*. 2018;27(2):56-65. https://doi.org/10.1007/s40629-017-0048-5
14. Santus P, Saad M, Damiani G, Patella V, Radovanovic D. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacological Research*. 2019;146:104296. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104296
15. Corren J. New-Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2019;7(5):1394-1403. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.022
16. Wu D, Bleier BS, Li L, Zhan X, Zhang L, Lv Q, Wang J, Wei Y. Clinical Phenotypes of Nasal Polyps and Comorbid Asthma Based on Cluster Analysis of Disease History. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2018;6(4):1297-1305. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.020
17. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, De Ruyck N, Blomme K, Sousa A.R, Marshall RP, Bachert C. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128:989-995. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.056
18. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018;56(1):11-21. https://doi.org/10.4193/rhin17.156
19. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2015;3(2):167-174. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.01.013
20. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, Buhl R, Cruz AA, Fleming L, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Pedersen SE, Sheikh A, Yorgancioglu A, Boulet L-P. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *European Respiratory Journal*. 2019;53:1901046. https://doi.org/10.1183/13993003.01046-2019
21. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for Rhinosinusitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 1997;117(3.2):35-40. https://doi.org/10.1016/s0194-5998(97)70005-6
22. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, Korn S, McDonald M, Garin M, Bateman ED, Hoyte FCL, Germinaro M. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2019;7(2):589-596.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.021
23. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2001;86(5):494-507. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62896-7
24. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2017;11(8):311-325. https://doi.org/10.1177/1753465817717134
25. Машкова Т.А., Мальцев А.Б., Неровный А.И., Бакулина Л.С. Роль блокатора лейкотриеновых рецепторов в восстановлении носового дыхания у больных полипозным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5):32-35.
Mashkova TA, Mal'tsev AB, Nerovny AI, Bakulina LS. The role of a leukotriene receptor antagonist in the restoration of the nasal breathing in the patients presenting with polypous rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(5):32-35. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino201782532-35
26. Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Содержание провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):26-31.
Boiko NV, Kim AS, Stagnieva IV, Simbirtsev AS. Proinflammatory cytokine content in the saliva of children suffering from chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(3):26-31. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino20198403126
27. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, Vancauwenberge P, Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(5):1133-1141. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.031
28. Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Федосенко С.В. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа. *Пульмонология*. 2017;27(4):515-528.
Nenasheva NM, Avdeev SN, Emel'yanov AV, Il'ina NI, Fedosenko SV. Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype. *Pul'monologiya*. 2017;27(4):515-528. (In Russ.). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528

Поступила 18.02.2020
Received 18.02.2020
Принята к печати 21.04.2020
Accepted 21.04.2020

К ст. *Н.В. Бойко и соавт.* «Влияние реслизумаба на течение хронического риносинусита у больных с эозинофильной астмой»



а/a б/b

Рис. 1. **Эндоскопия левой половины носа больного *X.*, 41 года.**
а — до лечения; б — через 6 мес после лечения реслизумабом.

Fig. 1. **Endoscopy of the left half of the patient *X's* nose, 41 y.o.**
a — before the treatment; b — 6 months after the treatment with reslizumab.

К ст. *Т.А. Машковой и соавт.* «Наблюдение оссифицирующей фибромиксоидной опухоли гортани»



Рис. 5. **Эндоскопическая картина гортани после хирургического лечения.**

Fig. 5. **Endoscopic result after surgery treatment.**