

Применение дупилумаба в комплексной терапии полипозного риносинусита и бронхиальной астмы

Д.А. Сивохин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

Е.С. Щенникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>, katt-she@yandex.ru

В.В. Роюк¹, <https://orcid.org/0000-0002-4966-3767>, royuk_v_v@staff.sechenov.ru

Н.П. Княжеская², <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Полипозный риносинусит (ПРС), вызванный T2-воспалением, отличается сложным патогенезом, трудно поддается методам медикаментозного (топические и системные глюкокортикостероиды, ингибиторы лейкотриенов и др.) и хирургического лечения, часто рецидивирует и значительно снижает качество жизни пациентов. Зачастую ПРС ассоциирован с бронхиальной астмой и аллергической реакцией на аспирин-содержащие препараты (триада Самтера). Данные состояния в большинстве случаев связаны общим патогенезом, включающим иммунный ответ II типа, при котором происходит гиперпродукция интерлейкинов (ИЛ) 4, 5 и 13, активация эозинофилов и ремоделирование тканей. Биологические препараты, блокирующие воздействие данных ИЛ, позволяют значительно улучшать состояние таких пациентов. Одним из наиболее эффективных препаратов для ПРС и бронхиальной астмы является дупилумаб, являющийся полностью человеческим моноклональным антителом, которое действует на альфа-субъединицу рецептора интерлейкина-4 (IL-4Rα), благодаря чему блокируется действие ИЛ-4 и ИЛ-13. В настоящее время данный препарат одобрен для лечения бронхиальной астмы, полипозного риносинусита и атопического дерматита. Применение дупилумаба позволяет снизить количество обострений, потребность в применении системных глюкокортикостероидных препаратов, улучшить состояние верхних и нижних дыхательных путей и добиться прироста ОФВ1 на 0,2–0,3 л, что приводит к значимому контролю данных заболеваний. Одним из актуальных вопросов является выбор тактики лечения пациентов, имеющих ПРС, бронхиальную астму и выраженное искривление перегородки носа. В рамках данной статьи представлен клинический случай пациента с бронхиальной астмой тяжелой степени тяжести, полипозным риносинуситом и искривлением перегородки носа, получающего дупилумаб на протяжении 4 мес.

Ключевые слова: эозинофилия, T2-воспаление, триада Самтера, искривление перегородки носа, качество жизни

Для цитирования: Сивохин Д.А., Щенникова Е.С., Роюк В.В., Княжеская Н.П. Применение дупилумаба в комплексной терапии полипозного риносинусита и бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2023;17(7):203–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dupilumab in complex therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma

Dmitrii A. Sivokhin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

Ekaterina S. Shchennikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>, katt-she@yandex.ru

Valeriy V. Royuk¹, <https://orcid.org/0000-0002-4966-3767>, royuk_v_v@staff.sechenov.ru

Nadezhda P. Kniajeskaia², <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRwNP) caused by T2 inflammation has a complex pathogenesis, for which treatment options include medical therapy (topical and systemic glucocorticosteroids, leukotriene inhibitors, etc.) and surgical therapy, often recurs and significantly reduces the quality of life for patients. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is common in patients with asthma and, particularly, severe asthma and an allergic reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. These conditions are in most cases associated with a common pathogenesis, including a type II immune response, hyperproduction of interleukins (IL) 4, 5 and 13, activation of eosinophils and tissue remodeling. Biological therapy which block the effect of IL-4, 5, 13 can significantly improve the condition of such patients. Dupilumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody that targets the IL-4 receptor alpha chain (IL-4Rα), thereby blocking the action of IL-4 and IL-13. Currently, dupilumab is approved for asthma, CRwNP and atopic dermatitis. Dupilumab can reduce the number of exacerbations, treatment with systemic corticosteroids,

improve the condition of the upper and lower respiratory tract and achieve an increase in FEV1 by 0.2–0.3 L, which leads to a significant control of these diseases. One of the topical issues is the choice of tactics choice of treatment tactics in patients with CRwNP, asthma and nasal septum deviation. This article presents a clinical case of a patient with severe asthma, CRwNP and deviated nasal septum receiving dupilumab for 4 months.

Keywords: eosinophilia, T2 inflammation, aspirin-exacerbated respiratory disease, nasal septum deviation, the quality of life

For citation: Sivokhin D.A., Shchennikova E.S., Royuk V.V., Kniajeskaia N.P. Dupilumab in complex therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):203–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-123>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся ее ремоделированием с вовлечением микроциркуляторного русла, секреторных клеток желез, формированием и рецидивирующим ростом полипов, образующихся в основном из отечной ткани, инфильтрированной преимущественно эозинофилами, нейтрофилами и рядом других клеток лимфаденоидной ткани [1]. Данное заболевание сопровождается такими клиническими симптомами, как затруднение носового дыхания, выделение слизистого отделяемого из полости носа и снижение или отсутствие обоняния. Диагноз «ПРС» ставится при наличии основных клинических симптомов, сохраняющихся более 12 нед., по данным эндоскопического исследования полости носа с обнаружением полипов и компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП) [2].

Распространенность ПРС в Европе и США составляет 11–15% [3, 4], в России – от 0,8 до 4,3%, что составляет 1,3–13,1 на 100 000 населения. В среднем доля мужчин и женщин одинакова [5–7]. ПРС оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, снижает их социально-экономическую деятельность, что ложится тяжким бременем на здравоохранение многих стран [8].

У более 85% больных ПРС связан с иммунным ответом II типа, при котором происходит активация Th2-клеток и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, повышение продукции эозинофилов, IgE и Th2-цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13 [9]. Данные ИЛ отвечают за пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, участвующих в переносе эозинофилов в ткани и их последующем ремоделировании, вызывая клинические симптомы воспалительного заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) [10]. ИЛ-5 поддерживает эозинофильное воспаление в тканях, благодаря чему происходит повреждение тканей и возникновение хронического воспаления [11]. ИЛ-13 вызывает гиперплазию бокаловидных клеток и продукцию слизи, из-за чего к заложенности носа присоединяются такие симптомы, как постоянное слизистое отделяемое из полости носа и/или чувство стекания слизи по задней стенке глотки [12], что значительно снижает качество жизни пациента. Также с иммунным ответом II типа ассоциированы такие заболевания, как бронхиальная астма [13], атопический дерматит [14, 15] и эозинофильный эзофагит [16], благодаря

чему таргетное лечение, направленное на общий патогенез этих заболеваний, позволяет улучшать состояния во всех вышеперечисленных заболеваниях.

ТЕРАПИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Терапия ПРС включает хирургическое или медикаментозное лечение, включая орошение полости носа физиологическим раствором, топические или пероральные глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриенов. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что эндоскопическая полисинусотомия в сочетании с медикаментозной терапией более эффективна, чем монотерапия базисной медикаментозной терапией [17]. Однако в настоящее время наибольшую эффективность показывает биологическая терапия [18, 19].

К одним из наиболее эффективных препаратов биологической терапии относят дупилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое действует на альфа-субъединицу рецептора интерлейкина-4 (IL-4Rα), что блокирует действие ИЛ-4 и ИЛ-13. В 2018 г. данный препарат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США, в 2020 г. одобрен в Европе и России для лечения ПРС, бронхиальной астмы и атопического дерматита. В двух международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы SINUS-24 и SINUS-52 провели оценку эффективности дупилумаба на 724 пациентах с рецидивирующим ПРС в течение 24 или 52 нед. соответственно. Было показано, что дупилумаб значительно улучшал носовое дыхание, обоняние и качество жизни [20, 21] в дополнение к улучшению эндоскопических и рентгенологических признаков у пациентов с ПРС. При этом применение системных кортикостероидов или хирургического лечения по поводу полипов носа в группе дупилумаба было сокращено на 76% в течение всего периода лечения в обоих исследованиях [22].

В клинике болезней уха, горла и носа данный метод лечения применяется на протяжении последних лет у больных с полипозным риносинуситом, а также с сочетанными патологиями ПРС и бронхиальной астмы или триады Самтера с периодом наблюдения 4 мес. и 1 год. После начала лечения у таких больных в среднем эффект наблюдается через 1 мес., что выражается в улучшении носового дыхания, появлении обоняния и уменьшении

слизистого отделяемого в 80–85% случаев. В течение первого года лечения применение дупилумаба позволяет снизить количество обострений, потребность в применении системных глюкокортикостероидных препаратов (СГКС) и добиться прироста ОФВ1 на 0,2–0,3 л, что приводит к значимому контролю данных заболеваний, поэтому он особенно актуален у пациентов, имеющих противопоказания к проведению оперативного лечения, позволяя улучшать состояния пациента со стороны ПРС и бронхиальной астмы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве примера эффективного применения препарата дупилумаб приводим случай пациента с бронхиальной астмой тяжелого течения, полипозным риносинуситом, выраженным искривлением перегородки носа, имеющим на момент начала лечения противопоказания к проведению хирургического лечения со стороны бронхиальной астмы.

Пациент К. 45 лет обратился в клинику болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в июле 2022 г. с жалобами на затруднение носового дыхания, постоянное слизистое отделяемое из полости носа, отсутствие обоняния, периодическое чувство давления в области лба. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 3 лет, ухудшение в течение последних 2 мес. Также у пациента имеется бронхиальная астма тяжелой степени тяжести, аллергия на НПВП, прокаин и хлорамфеникол. Длительное время наблюдался у лор-врача по месту жительства, использовал топические глюкокортикостероиды со слабopоложительным эффектом. Со стороны бронхиальной астмы пациент отмечал одышку, заложенность в груди, кашель, периодические приступы возникновения удушья. В связи с отсутствием стойкой положительной динамики со стороны нижних отделов дыхательных путей пульмонологом назначена биологическая терапия препаратом дупилумаб. Пациент направлен в клинику болезней уха, горла и носа для оценки выраженности полипозного риносинусита до начала лечения. В анамнезе операций по поводу ПРС нет.

При осмотре: выраженность нарушения носового дыхания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) пациент оценил на 7 баллов, нарушение обоняния – 10 баллов, выраженность слизистого отделяемого из полости носа – 8 баллов, чувство давления в области лба – 6 баллов.

Лор-статус: носовое дыхание затруднено, больше слева. В полости носа слева визуализируются полипы в средних и общих носовых ходах, достигающие верхнего края нижней носовой раковины, справа – полипы со средним размером 0,3 см, блокирующие средний носовой ход. Перегородка носа выражено искривлена влево, особенно в передних отделах. Другие лор-органы без патологии. В общем анализе крови отмечается повышение относительного количества эозинофилов – 11,7% (при норме до 5) и абсолютного – $0,61 \times 10^9$ (норма до $0,4$). По данным КТ околоносовых пазух лобные пазухи тотально заполнены мягкотканым содержимым, верхнечелюстные пазухи, клетки решетчатого лабиринта субтотально заполнены, в клиновидной пазухе наблюдалось утолщение слизистой оболочки (рис. 1). По шкале Лунда – Маккея общий балл равен 16.

Через 2 нед. от начала лечения биологической терапии пациент отметил улучшение носового дыхания (5 баллов по ВАШ), появление обоняния – 8 баллов, снижение слизистого отделяемого из полости носа – 6 баллов, уменьшение чувства давления в области лба – 2 балла. Со стороны нижних дыхательных путей пациент отметил небольшое улучшение дыхания.

Через 1 мес. от начала лечения дупилумабом проведен эндоскопический осмотр полости носа – полипы в общих и средних носовых ходах значительно уменьшились, нижний носовой ход свободен, средний носовой ход частично obturирован полипозной тканью. Носовое дыхание по ВАШ – 4 балла, нарушение обоняния – 5 баллов, слизистое отделяемое из полости носа – 4 балла, чувство давления в области лба – 0 баллов. При эндоскопическом осмотре полипы полости носа obturируют средние носовые ходы с двух сторон. Со стороны нижних дыхательных путей пациент отметил улучшение дыхания, уменьшение заложенности в груди и приступов кашля.

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография носа и околоносовых пазух пациента до начала лечения дупилумабом. Клинический диагноз «Триада Самтера». Искривление перегородки носа

● **Figure 1.** Patient's nose and paranasal sinuses CT scan before starting dupilumab therapy. Clinical diagnosis: Samter's triad. Deviated septum



● **Рисунок 2.** Компьютерная томография носа и околоносовых пазух пациента после 4 мес. лечения дупилумабом
 ● **Figure 2.** Patient's nose and paranasal sinuses CT scan 4 months after dupilumab therapy



В ноябре 2022 г. (через 4 мес. от начала лечения) пациент не отмечает затруднения носового дыхания (ВАШ – 2 балла), обоняние восстановилось (ВАШ – 0 баллов), количество сморканий сократилось до одного – только утром, сразу после пробуждения (ВАШ – 1 балл), чувство давления в области лба отсутствует (ВАШ – 0 баллов). Также на протяжении всего времени лечения отмечал улучшение состояния со стороны бронхиальной астмы. При эндоскопическом осмотре визуализируются единичные полипы, располагающиеся в средних и общих носовых ходах с двух сторон. По данным общего анализа крови отмечается увеличение относительного количества эозинофилов – до 22,8% (при N до 5%) и абсолютного – 1,63 тыс/мкл (при N до 0,7 тыс/мкл), остальные показатели в пределах референсных значений. По данным компьютерной томографии околоносовых пазух наблюдается пристеночное утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта, клиновидной пазухи, отсутствие патологического содержимого в лобных пазухах (рис. 2). Со стороны бронхиальной астмы пациент отметил улучшение дыхания, уменьшение заложенности в груди и приступов кашля, снижение частоты обострений и использования препаратов по требованию. По данным спирометрии прирост ОФВ1 составил 0,24 л.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента на момент начала лечения при осмотре в нашей клинике в соответствии с выявленной картиной требовалось проведение хирургического лечения – септопластики и двусторонней эндоскопической полисинусотомии, однако в связи с наличием бронхиальной астмы смешанной формы, тяжелого течения было принято воздержаться от хирургического лечения и провести ГИБП препаратом дупилумаб.

Через 4 мес. пациент субъективно отмечает улучшение носового дыхания, улучшение обоняния, значительное снижение количества слизистого отделяемого и отсутствие дискомфорта и чувства давления в области лба. Несмотря на искривление перегородки носа, пациент не предъявляет жалоб на затруднение носового дыхания.

По данным компьютерной томографии через 4 мес. отмечалось значительное уменьшение мягкотканного содержимого в обеих верхнечелюстных пазухах, клеток решетчатого лабиринта и лобных пазух.

По данным литературы, при лечении дупилумабом встречается повышение содержания эозинофилов в крови, что может быть обусловлено нарушением миграции эозинофилов в ткани [23–25]. Данное явление в большинстве случаев временное, не влияет на эффективность биологической терапии и на данном этапе не требует коррекции [26]. Однако требует тщательного наблюдения, т. к. в ранее описанных наблюдениях отмечались некоторые симптоматические проявления гиперэозинофилии в виде эозинофильной пневмонии [27], эозинофильного гастрита [28] и эозинофильного васкулита [29]. Особенно это важно у пациентов, которые были переведены с препаратов, блокирующих ИЛ-5/5Ra (бенрализумаб), на дупилумаб (анти-ИЛ-4/13) [30]. Также отметим, что для назначения дупилумаба абсолютное количество эозинофилов, превышающее 1 500 клеток на мкл, является противопоказанием и требует отдельного обследования для исключения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом [24, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, искривление перегородки носа не всегда может вызывать нарушение носового дыхания. В случае назначения биологической терапии при ПРС и бронхиальной астме необходимо учитывать жалобы пациента на протяжении первых 4 мес., а также течение бронхиальной астмы. В случае сохранения жалоб на затруднение носового дыхания, при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем необходимо проведение хирургического лечения.

На протяжении проведения биологической терапии необходима эндоскопическая оценка состояния полости носа, оценка общего анализа крови и компьютерной томографии околоносовых пазух через 4 мес. от начала лечения. В случае неэффективности биологической терапии – проведение хирургического лечения.

Поступила / Received 22.02.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2023
 Принята в печать / Accepted 04.04.2023

Список литературы / References

- Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
- Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):565–572. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>.
- Bhattacharyya N., Gilani S. Prevalence of Potential Adult Chronic Rhinosinusitis Symptoms in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(3):522–525. <https://doi.org/10.1177/0194599818774006>.
- De Loos D.D., Lourijsen E.S., Wildeman M.A.M., Freling N.J.M., Wolvers M.D.J., Reitsma S., Fokkens WJ. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1207–1214. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.986>.
- Носуля Е.В., Ким И.А., Афанасьева Н.В., Сумбаева О.В. Распространенность полипозного риносинусита среди городского населения Восточной Сибири. *Российская ринология*. 2007;(1):4–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9488947>.
- Nosulya E., Kim I., Afanasyeva N., Symbaeva O. Polypous sinusitis prevalence among urban population of Eastern Siberia. *Russian Rhinology*. 2007;(1):4–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9488947>.
- Larsen K., Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(2):179–182. <https://doi.org/10.1080/00016480252814199>.
- Larsen P.L., Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope*. 2004;114(4):710–719. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00022>.
- Bhattacharyya N., Villeneuve S., Joish V.N., Amand C., Mannent L., Amin N. et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019;129(9):1969–1975. <https://doi.org/10.1002/lary.27852>.
- Wynn T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):271–282. <https://doi.org/10.1038/nri3831>.
- Gieseck R.L., Wilson M.S., Wynn T.A. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(1):62–76. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.90>.
- Davies A.M., Allan E.G., Keeble A.H., Delgado J., Cossins B.P., Mitropoulou A.N. et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem*. 2017;292(24):9975–9987. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.776476>.
- Stevens W.W., Peters A.T., Tan B.K., Klingler A.I., Poposki J.A., Hulse K.E. et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812–2820. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.009>.
- Busse W.W., Kraft M., Rabe K.F., Deniz Y., Rowe P.J., Ruddy M., Castro M. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2003393. <https://doi.org/10.1183/13993003.03393-2020>.
- Belmesk L., Muntyanu A., Cantin E., AlHalees Z., Jack C.S., Le M. et al. Prominent Role of Type 2 Immunity in Skin Diseases: Beyond Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(1):33–49. <https://doi.org/10.1177/12034754211027858>.
- Moyle M., Cevikbas F., Harden J.L., Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):756–768. <https://doi.org/10.1111/exd.13911>.
- Dellon E.S., Spergel J.M. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(1):21–27. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.06.015>.
- Lourijsen E.S., Reitsma S., Vleming M., Hannink G., Adriaansen G.F.J.P.M., Cornet M.E. et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):337–346. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00457-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00457-4).
- Bakakos A., Schleich F., Bakakos P. Biological Therapy of Severe Asthma and Nasal Polyps. *J Pers Med*. 2022;12(6):976. <https://doi.org/10.3390/jpm12060976>.
- Virkkula P., Penttilä E., Vento S.I., Myller J., Koskinen A., Hammarén-Malmi S. et al. Assessing Cut-off Points of Eosinophils, Nasal Polyp, and Lund-Mackay Scores to Predict Surgery in Nasal Polyposis: A Real-World Study. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2020;11:215265672095659. <https://doi.org/10.1177/2152656720956596>.
- Lee S.E., Hopkins C., Mullol J., Mshid J., Guillemin I., Amin N. et al. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. *Allergy*. 2022;77(7):2211–2221. <https://doi.org/10.1111/all.15222>.
- Hopkins C., Buchheit K.M., Heffler E., Cohen N.A., Olze H., Khan A.H. et al. Improvement in Health-Related Quality of Life with Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma with Comorbid Chronic Rhinosinusitis with/without Nasal Polyps: An Analysis of the QUEST Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:767–773. <https://doi.org/10.2147/jaa.s363527>.
- Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S.E. 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31881-1).
- Caminati M., Olivieri B., Dama A., Micheletto C., Paggiaro P., Pinter P. et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(7):713–721. <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2090342>.
- Olaguibel J.M., Sastre J., Rodríguez J.M., del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(3):165–180. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0823>.
- Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol*. 2008;83(1):1–12. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607344>.
- Wechsler M.E., Klion A.D., Paggiaro P., Nair P., Staumont-Salle D., Radwan A. et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2695–2709. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.019>.
- Menzella F., Montanari G., Patricelli G., Cavazza A., Galeone C., Ruggiero P. et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:869–875. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s207402>.
- Iwamuro M., Murakami T., Tanaka T., Oka S., Kawano S., Kawahara Y., Okada H. Eosinophilic Gastritis in a Patient Previously Treated with Dupilumab. *Case Rep Gastrointest Med*. 2020;2020:6381670. <https://doi.org/10.1155/2020/6381670>.
- Descamps V., Deschamps L., El Khalifa J., Groh M., Gibier J.B., Lefèvre G., Taillé C. Eosinophilic vasculitis associated with persistent dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma. *Respir Med Res*. 2021;79:100821. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2021.100821>.
- Eger K., Pet L., Weersink E.J.M., Bel E.H. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2913–2915. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.042>.
- Pavord I.D., Hanania N.A., Corren J. Controversies in Allergy: Choosing a Biologic for Patients with Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):410–419. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.12.014>.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сивохин Д.А.

Концепция и дизайн исследования – Рюок В.В., Сивохин Д.А.

Написание текста – Сивохин Д.А.

Сбор и обработка материала – Щенникова Е.С., Княжеская Н.П., Сивохин Д.А.

Обзор литературы – Сивохин Д.А.

Перевод на английский язык – Сивохин Д.А.

Анализ материала – Щенникова Е.С., Княжеская Н.П., Сивохин Д.А.

Статистическая обработка – Сивохин Д.А.

Редактирование – Рюок В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitrii A. Sivokhin**

Study concept and design – **Valeriy V. Royuk, Dmitrii A. Sivokhin**

Text development – **Dmitrii A. Sivokhin**

Collection and processing of material – **Ekaterina S. Shchennikova, Nadezhda P. Kniajeskaia, Dmitrii A. Sivokhin**

Literature review – **Dmitrii A. Sivokhin**

Translation into English – **Dmitrii A. Sivokhin**

Material analysis – **Ekaterina S. Shchennikova, Nadezhda P. Kniajeskaia, Dmitrii A. Sivokhin**

Statistical processing – **Dmitrii A. Sivokhin**

Editing – **Valeriy V. Royuk**

Информация об авторах:

Сивохин Дмитрий Алексеевич, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dr.sivokhin@gmail.com

Щенникова Екатерина Сергеевна, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; katt-she@yandex.ru

Роюк Валерий Валерьевич, к.м.н., главный врач Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; royuk_v_v@staff.sechenov.ru

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия Москва, ул. Островитянова, 1; kniajeskaia@mail.ru

Information about the authors:

Dmitrii A. Sivokhin, Postgraduate Student of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr.sivokhin@gmail.com

Ekaterina S. Shchennikova, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, University Clinical Hospital No1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; katt-she@yandex.ru

Valeriy V. Royuk, Cand. Sci. (Med.), head of University Clinical Hospital No1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; royuk_v_v@staff.sechenov.ru

Nadezhda P. Kniajeskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kniajeskaia@mail.ru