

Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой

А.М. Коркмазов, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

М.А. Ленгина, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

М.Ю. Коркмазов, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Н.В. Корнова, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Введение. Актуальность изучения возможности использования таргетной терапии в лечении полипозного риносинусита у пациентов с коморбидной бронхиальной астмой обусловлена наблюдаемым ростом заболевания и раскрытием новых патофизиологических механизмов их развития.

Цель. На основе обобщения результатов исследований и анализа собственных клинических наблюдений повысить результативность лечения и качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом, имеющим в анамнезе тяжелую форму бронхиальной астмы, с применением генно-инженерной биологической терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ литературы баз данных eLIBRARY.RU, ПИНЦ, Medline, Scopus, Web of Science за период 2011–2023 гг. Включение моноклональных антител в схему лечения тяжело поддающихся медикаментозной коррекции заболеваний основано на результатах клинических исследований и данных метаанализов. Проведено исследование качества жизни (по опроснику «SF-36 Health Status Survey») 47 пациентов, получающих таргетную терапию моноклональными антителами в лечебно-профилактических учреждениях мегаполиса.

Результаты. Оценка качества жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой подтвердила эффективность таргетной терапии моноклональными антителами. По данным опросника SP-36, до лечения наиболее низкими были показатели шкал Role-Physical Functioning – 51,5 балла и General Health – 49,1 балла соответственно. На 2-й и 16-й нед. лечения отмечена постепенно нарастающая положительная динамика по всем шкалам, и к концу 52-й нед. применения моноклональных антител максимально приближенные к норме значения регистрировались в шкалах Social Functioning, Role Emotional, Mental Health и составляли 97,7, 98,3 и 98,7 балла. Эффективность лечения подтверждена двумя клиническими случаями.

Выводы. Знание иммунологических и патогенетических механизмов заболевания позволяет открыть значимые перспективы диагностики и лечения. Выбор препарата должен быть основан на клинических рекомендациях к соответствующим заболеваниям. Необходим строгий учет развития краткосрочных и долгосрочных рисков применения генно-инженерной биологической терапии.

Ключевые слова: генно-инженерная биологическая терапия, полипозный риносинусит, моноклональные антитела, бронхиальная астма

Для цитирования: Коркмазов АМ, Ленгина МА, Коркмазов МЮ, Корнова НВ. Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024;18(9):38–46. <https://doi.org/10.21518/ms2024-208>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of targeted therapy on the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis and comorbid bronchial asthma

Arsen M. Korkmazov, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

Maria A. Lengina, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

Musos Yu. Korkmazov, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Natalia V. Kornova, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of studying the possibility of using targeted therapy in the treatment of polypous rhinosinusitis in patients with comorbid bronchial asthma is due to the observed growth of the disease and the disclosure of new pathophysiological mechanisms of their development.

Aim. Based on the generalization of research results and the analysis of our own clinical observations, to improve the effectiveness of treatment and the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis with a history of severe bronchial asthma, using genetically engineered biological therapy.

Materials and methods. The literature of the eLibrary databases is analyzed. RU RSCI, Medline, Scopus, Web of Science for the period 2011–2023. The inclusion of monoclonal antibodies in the treatment regimen for diseases that are difficult to treat with medication is based on the results of clinical studies and meta-analysis data. A study of the quality of life was conducted, according to the SF-36 Health Status Survey, 47 patients receiving targeted therapy with monoclonal antibodies in medical and preventive institutions of the megalopolis.

Results. The assessment of the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis and comorbid bronchial asthma confirmed the effectiveness of targeted therapy with monoclonal antibodies. According to the SP-36 questionnaire, before treatment, the lowest scores were on the Role-Physical Functioning scales – 51.5 points and General Health – 49.1 points, respectively. At the 2nd and 16th weeks of treatment, gradually increasing positive dynamics was noted on all scales and by the end of the 52nd week of monoclonal antibody use, values as close to normal as possible were recorded in the Social Functioning, Role Emotional, Mental Health scales and amounted to 97.7; 98.3 and 98.7 points. The effectiveness of the treatment was confirmed by two clinical cases.

Conclusions. Knowledge of the immunological and pathogenetic mechanisms of the disease allows us to open up significant prospects for diagnosis and treatment. Recommendations and drug selection should be consistently followed within the framework of the clinical recommendations of the relevant diseases. Strict consideration of the development of short-term and long-term risks of the use of genetically engineered biological therapy is necessary.

Keywords: genetically engineered biological therapy, polypous rhinosinusitis, monoclonal antibodies, bronchial asthma

For citation: Korkmazov AM, Lengina MA, Korkmazov MYu, Kornova NV. The effect of targeted therapy on the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis and comorbid bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-208>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По определению, бронхиальная астма (БА) относится к гетерогенным воспалительным заболеваниям дыхательных путей с хроническим течением, наличием характерной клинической респираторной симптоматики, детально описанной в последних клинических рекомендациях: «...кашель и заложенность в груди, экспираторная одышка, свистящие хрипы, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [1].

Актуальность исследования БА, особенностей течения и вопросов терапии обусловлена широкой распространенностью, рефрактерностью к традиционным методам лечения, высокой частотой обострений заболевания и обращений за неотложной медицинской помощью [2, 3].

Согласно клиническим рекомендациям по БА в зависимости от фенотипа заболевания пациентам показаны те или иные терапевтические мероприятия. Так, наличие аллергической БА с характерным эозинофильным воспалением дыхательных путей предполагает ингаляционную терапию с применением глюкокортикостероидов (ГКС) [4, 5]. Неаллергическая БА с эозинофильным, нейтрофильным или малогранулоцитарным профилем воспаления дыхательных путей и БА с поздним дебютом «требует» назначения более высоких доз ГКС [6]. Течение тяжелой астмы является неконтролируемым даже на фоне высокой приверженности к терапии, и в случае уменьшения внутривыдыхательных доз ГКС показатели качества жизни пациентов значительно ухудшаются. БА с тяжелым течением относится к Т2-эндотипу заболевания с эозинофильным воспалением слизистой оболочки нижних дыхательных путей.

Имеющие в основе патофизиологический механизм Т2-воспаления ассоциируются с многими заболеваниями,

в т. ч. полипозным риносинуситом (ПРС). Представляя собой диффузный хронический воспалительный процесс, локализованный в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух (ОНП), ПРС сопровождается воспалительными изменениями секреторных клеток желез, микроциркуляторного русла с последующим образованием назальных полипов [7, 8].

Существует ряд классификаций ПРС, разработанных по этиологическим, патогенетическим, клиническим и другим характеристикам, но наиболее применяемой в практической медицине является классификация ПРС, основанная на фенотипировании заболевания и предложенная Г.З. Пискуновым еще в 2003 г. Эта классификация актуальна по сегодняшний день и широко применяется в клинической деятельности. Основу классификации составляют причинные факторы: «...полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазухах (ОНП), полипоз в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП, полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП, полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера...», она удобна на этапах маршрутизации пациентов [8, 9].

В классификациях, представленных в EPOS 2020 г., первичный диффузный хронический риносинусит (ХРС) с превалирующим эндотипом Т2 включает следующие фенотипы: ПРС (эозинофильный ХРС), назальный полипоз аллергического генеза, локализованный в области решетчатого лабиринта, и аллергический грибковый риносинусит [10, 11]. При этом Т2-воспаление является одним из вариантов патофизиологических механизмов развития хронического воспаления верхних и нижних дыхательных путей. Патогенетическая взаимосвязь формирования ПРС

и коморбидной БА описывалась и в предыдущих согласительных документах EPOS, исходя из которых и унифицировалась лечебная тактика и актуализировались отдельные вопросы диагностики, лечения и прогнозирования исхода заболевания на стыке смежных специальностей.

Цель – на основе обобщения результатов исследований и анализа собственных клинических наблюдений повысить результативность лечения и качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом, имеющих в анамнезе тяжелую форму бронхиальной астмы, с применением генно-инженерной биологической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературы баз данных eLIBRARY.RU, РИНЦ, PubMed, Medline, Scopus, Web of Science за период 2011–2023 гг. Включение моноклональных антител в схему лечения тяжело поддающихся медикаментозной коррекции заболеваний основано на результатах клинических исследований и данных метаанализов. По опроснику «SF-36 Health Status Survey» проведено исследование качества жизни 47 пациентов, получающих таргетную терапию моноклональными антителами в лечебно-профилактических учреждениях мегаполиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доказанная исследованиями патогенетическая взаимосвязь БА и ПРС подтверждает запуск Т2-воспаления с характерным воспалительным профилем, который включает клетки как врожденного, так и приобретенного иммунитета: эозинофилы, базофилы, врожденные лимфоидные клетки (ВЛК2), В-лимфоциты, синтезирующие IgE, Th-2 лимфоциты, дендритные клетки, тучные клетки и M2-макрофаги, стимулирующие выработку медиаторов воспаления ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-33, ИЛ-25, эотаксин, NARC, TSLP.

Ведение пациентов с нозологиями, в основе которых лежит Т2-воспаление, имеет определенные трудности в виде периодических обострений течения заболеваний, развития различных осложнений со стороны близко расположенных органов [12–16]. Так, например, возникающие назальные ликвореи на фоне ПРС или после хирургических вмешательств, а иногда малигнизация полипозного процесса предопределяют дополнительные методы хирургического и консервативного лечения [17–19]. В свою очередь это создает сложности не только выбора оптимального метода лечения ПРС, но и установления контроля над патофизиологическим течением бронхиальной астмы [20, 21]. Прослеживаемый локальный и общий иммунологический дисбаланс в ответ на Т2-воспаление создает необходимость привлечения иммунологов и использования специализированной иммунокоррекции [22–24].

Последние десятилетия ознаменовались активным внедрением в клиническую тактику биологической терапии с использованием моноклональных антител [25]. Для терапии бронхиальной астмы (БА) в настоящее время разработаны и прошли процедуру регистрации высокоактивные антитела, основной механизм которых избирательно

направлен на связывание IgE, антагониста (IL-5) и его рецептора, и моноклональные антитела (MAT), избирательно связывающиеся с рецепторами IL-13, IL-4. Проведенные исследования подтверждают эффективность назначения MAT в виде уменьшения выраженности клинической симптоматики и снижения частоты обострений, что позволяет значительно повысить качество жизни пациентов. Важно отметить, что применение биологических препаратов должно быть включено в лечение заболевания строго в соответствии с учетом действующих клинических рекомендаций [26–29].

В России препараты таргетной терапии, направленные на нейтрализацию IL-5 и его рецептора, не были рекомендованы для применения в детской практике. Для ведения взрослой категории пациентов и детей с 12-летнего возраста при БА среднего и тяжелого течения 5 лет назад в РФ был зарегистрирован препарат, блокирующий передачу информации на ИЛ-4 и ИЛ-13, дупилумаб [30–32].

Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG4) за счет взаимодействия с ИЛ-4Rα-субъединицей ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к блоку сигнальной передачи соответствующим интерлейкинам. В инициации процесса принимают участие такие иммунокомпетентные клетки, как врожденные лимфоидные Т-хелперы 2-го типа, В-клетки ключевых Th0-лимфоцитов, тучные клетки с дальнейшим воздействием их на эозинофилы [33]. На фоне снижения миграции эозинофилов в ткани, уменьшения активации В-лимфоцитов происходит переключение на синтез IgE, влияющий на гиперсекрецию слизи и ремоделирование тканей [34].

В развитии эозинофильного фенотипа ПРС подтверждена роль цитокинов 2-го типа наряду с циркулирующим и/или локальным IgE, в последующем приводящих к нарушению целостности структуры эпителия, инициации процесса ремоделирования с последующим рецидивированием назальных полипов [35, 36]. Суть таргетной терапии состоит в остановке передачи сигналов ИЛ-4 посредством рецептора I (ИЛ-4Rα/γс) и II типа (ИЛ-4Rα/ИЛ-13Rα), что приводит к купированию симптоматики и пролонгации ремиссии заболеваний.

Упрощение процесса отбора пациентов для проведения терапии с применением MAT было осуществлено благодаря разработке определенных критериев в EUFOREA 2019 г., в дальнейшем адаптированных и изложенных в согласительном документе EPOS 2020 г. [11]. Критериями включения в этих документах являются «...признаки Т2-воспаления, потребность в системных кортикостероидах или противопоказания для их назначения, значительное нарушение качества жизни, существенное ослабление обоняния, сопутствующая бронхиальная астма...» на фоне двустороннего ПРС. Для абсолютизации показаний таргетной терапии необходимо наличие 3 и более критериев: если пациент перенес эндоскопическое хирургическое вмешательство на ОНП по данному поводу, или 4 и более – при невозможности проведения хирургического лечения [11, 37]. Эффективность рекомендованной таргетной терапии определяется спустя 16 нед. лечения. Оценка включает визуализацию изменений объема

полипозной ткани, определение необходимости рекомендации системных стероидов, повышение качества жизни, улучшение/восстановление обоняния, изучение уменьшения влияния сопутствующих заболеваний.

У пациентов на фоне применения таргетной терапии отмечается снижение выраженности клинических симптомов полипоза носа, в т. ч. затруднения носового дыхания, восстановление обоняния и снижение потребности в системной гормональной терапии и плановом хирургическом вмешательстве с целью удаления полипов. Проведенные исследования подтверждают, что таргетная биологическая терапия обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием [38–40].

Весьма удобным в применении, специфичным и высокоинформативным является применение различных шкал, анкет и опросников на этапах оценки результатов лечения [41]. Инструменты по оценке качества жизни широко внедрены в практику врачей разных специальностей. Представленные результаты оценки уровня функционирования как пациентов на фоне ПРС, так и пульмонологических больных с БА наглядно иллюстрируют динамику лечения. Немногочисленны исследования по оценке КЖ пациентов с ПРС на фоне коморбидной БА.

В проделанной работе уровень качества жизни регистрировали с использованием русской версии общего опросника SF-36. Ответы пациентов были объединены по нескольким шкалам: показатель физического состояния «Физическое функционирование» (Physical Functioning, PF) сигнализировало о снижении ежедневных физических нагрузок, «Ролевое функционирование» (Role-Physical Functioning, RP) являлось величиной, которая выражала ограничения ролевой деятельности, «Интенсивность боли» (Bodily pain, BP) визуализировала выраженность болевого синдрома, «Психическое здоровье» (Mental Health, MH) соответствовало эмоциональной активности обследуемого, «Эмоциональное состояние» (Social Functioning, SF) свидетельствовало о социальной активности, «Ролевое функционирование» (Role-Emotional, RE) являлось эмоциональным дискомфортом, «Жизненная активность» (Vitality, VT) оценивала состояние утомления пациента, «Общее состояние здоровья» (General Health, GH) – выраженное в баллах состояние здоровья по ощущениям пациента на момент заполнения опросника. Все обследуемые отвечали на вопросы до лечения, спустя 2, 14 и 52 нед. терапии. Балльная интерпретация по каждой шкале была проведена в соответствии с утвержденными формулами опросника. Показатель значения любой шкалы соответствовал выраженности соответствующего влияния на сферы жизни пациента. Результат в 100 баллов позволял судить о полном здоровье обследуемого. Оценка в применяемом опроснике может проводиться по специфическим шкалам отдельно и в совокупности вынося величину интегральной оценки качества жизни пациента в выбранных точках исследования. Таким образом, полученные новые сведения патогенетических механизмов заболевания и передовые технологии лечения преподаются в вузах, на курсах дополнительного профессионального образования врачей [42].

Таргетную генно-инженерную биологическую терапию в Челябинске более 10 лет получают пациенты с тяжелым неконтролируемым течением БА. К настоящему времени в лечебно-профилактических учреждениях Челябинска на учете состоят 204 пациента с БА, получающих таргетную терапию, из них у 47 больных выставлен диагноз ПРС на фоне коморбидной БА. Проводимое лабораторное и инструментальное обследование пациентов позволяет провести корреляцию собственных результатов с научными и практическими данными коллег, подтверждающих эффективность применения препарата дупилумаб. Наблюдения по повышению показателей качества жизни пациентов, по данным русской версии общего опросника SF-36, позволили оценить купирования основных симптомов клинической картины с учетом специфического шкалирования на фоне проводимой терапии в выбранные точки исследования. Особенности снижения качества жизни у пациентов с ПРС на фоне коморбидной бронхиальной астмы до лечения представлены на *рис. 1*.

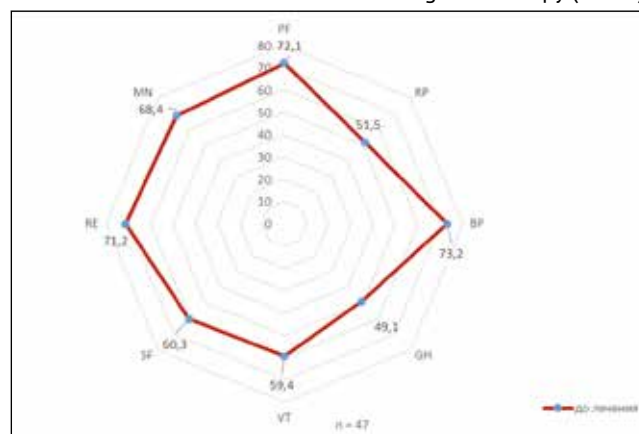
Представленное отдельное шкалирование определенных сфер жизнедеятельности пациентов с ПРС на фоне коморбидной БА позволило зарегистрировать максимальное снижение значения Physical Functioning (RP) до 51,5 балла в связи со значительным ограничением ролевой деятельности пациента на фоне проявляемых клинических симптомов заболевания и уменьшение величины показателя General Health (GH), равной 49,1 балла, подтверждая выраженное снижение здоровья по ощущениям пациента. Остальные шкалы четко иллюстрируют выраженное снижение показателей по всем сферам жизни пациентов.

Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с ПРС на фоне коморбидной БА отражено на *рис. 2*.

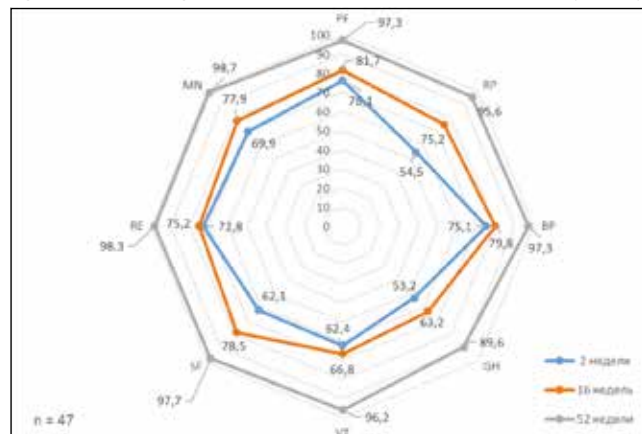
На представленной диаграмме спустя 2 нед. с момента применения таргетной терапии четко визуализируется наибольшее снижение КЖ по шкале Role-Physical Functioning (RP) до 54,5 балла, величина которой отражает влияние ограничения ролевой деятельности на жизнедеятельность пациента. Показатель General Health (GH),

● **Рисунок 1.** Показатели снижения качества жизни у пациентов с полипозным риносинуситом на фоне коморбидной бронхиальной астмы до проведения таргетной терапии (SF-36)

● **Figure 1.** Indicators of a decrease in the quality of life in patients with polypous rhinosinusitis on the background of comorbid bronchial asthma before targeted therapy (SF-36)



● **Рисунок 2.** Показатели влияния таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом на фоне коморбидной бронхиальной астмы (SF-36)
 ● **Figure 2.** Indicators of the impact of targeted therapy on the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis against the background of comorbid bronchial asthma (SF-36)



выражая общее состояние здоровья в балльной интерпретации, позволяет судить о значительном снижении состояния здоровья по ощущениям пациента на момент заполнения опросника и составляет 53,2 балла. На 16-й нед. прослеживается яркая тенденция к восстановлению качества жизни по большинству шкал опросника. Максимальные значения прослеживаются по шкалам Physical Functioning (PF) «Физическое функционирование» и Social Functioning (SF) «Эмоциональное состояние», являясь подтверждением снижения негативного влияния клинических симптомов заболеваний на социальную активность, позволяя повысить ежедневные физические нагрузки, и составляют 81,7 и 78,5 балла соответственно. Терапия в течение 52 нед. привела к значительным повышениям показателей

всех сфер жизнедеятельности, что отчетливо прослеживается на диаграмме – все шкалы максимально приближены к норме. Наиболее высокие показатели зарегистрированы в шкалах Mental Health (MH) «Психическое здоровье» и Role Emotional (RE) «Роль в жизни»: соответствуют 98,7 и 98,3 балла, подтверждая повышение эмоциональной активности в связи со снижением эмоционального дискомфорта.

В качестве подтверждения взаимосвязи выраженности клинических симптомов ПРС и результатов лабораторно-инструментальных исследований, влияющих на качество жизни пациента, представлены два клинических случая. Оценку лабораторных данных и результатов инструментального обследования пациентов проводили по клиническим рекомендациям для полипозного риносинусита 2022 г. и клиническим рекомендациям по бронхиальной астме 2021 г. (табл. 1, 2).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент М. 37 лет отмечает в течение 20 лет свистящие хрипы, одышку, в связи чем имеют место быть выраженные ограничение физической нагрузки, периодически усиливающиеся кашель и заложенность в груди. Получал базисную терапию по БА (будесонид 400 мкг по 2 раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мкг 2 раза в сутки и ипратропия бромид при необходимости в течение 9 лет). Первые симптомы полипозного риносинусита в виде назальной обструкции, гипосмии появились 6 лет назад, был выставлен диагноз, и спустя 2 года перенес эндоскопическую полипотомию, риносептопластику. Послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность эффекта от проведенной операции сохранялась недолго, через 11 мес. был зарегистрирован рецидив назальных

● **Таблица 1.** Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб
 ● **Table 1.** Results of laboratory and instrumental research methods against the background of the use of the drug Dupilumab

Показатели	До лечения	2 нед.	16 нед.
Размеры полипов, %	100	98	78
Улучшение качества жизни (SF-36), баллы	53	67	79
Улучшение обоняния, баллы	0–1	1	8
Дневные/ночные приступы	6/3	2/1	1/0
Снижение физической нагрузки	значительное	умеренное	незначительное
АСQ-5-тест, в баллах	5	2,4	0–6
Применение препаратов при неотложной помощи (количество доз)	4–10	3	1
Выраженность одышки по mMRC, в баллах	1	1	0–1
SpO ₂ , %	95	95	98
ФЖЕЛ, % от нормы	57,4	87	90
ОФВ1, % от нормы	43,2	82	86
Количество эозинофилов, кл/мкл	215	235	157
Ig E ME/мл	18	18	20

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом.

● **Таблица 2.** Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб
 ● **Table 2.** Results of laboratory and instrumental research methods against the background of the use of the drug Dupilumab

Показатели	До лечения	2 нед.	16 нед.
Размеры полипов, %	100	99	82
Улучшение качества жизни (SF-36), баллы	43	52	69
Обоняние, баллы	1	2	9
Дневные/ночные приступы	8/2	4/1	1/0
Применение препаратов при неотложной помощи (в дозах)	4–12	3	1
Снижение физической нагрузки	значительное	умеренное	незначительное
АСQ-5-тест, в баллах	5,4	2,7	1
Выраженность одышки mMRC, в баллах	3	2	1
SpO ₂ , в %	90	91	96
ФЖЕЛ, % от нормы	59	74	79
ОФВ1, % от нормы	41,2	52	74
Количество эозинофилов, кл/мкл	180	211	143
Ig E МЕ/мл	41	38	24

Примечание. SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

полипов, и вновь было показано проведение полипотомии носа. Пациент отказался от хирургического лечения. Спустя год с момента проведения операции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции стал все чаще отмечать приступы удушья более 4 раз в сутки, свистящее дыхание, регистрировал ограничение физической нагрузки, появление одышки при незначительной физической активности. За последний год зарегистрировано 3 эпизода обострения БА с госпитализацией. Значительное снижение качества жизни на фоне прогрессирующей выраженности клинических симптомов при проведении базисной консервативной терапии повлияло на изменение тактики лечения, и совместно с пульмонологами было принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата дупилумаб. Препарат, согласно инструкции, с начальной дозой 600 мг (2 инъекции по 300 мг) вводился подкожно. Повторные инъекции проводятся в дозировках препарата по 300 мг подкожно каждые 2 нед. Основные данные обследования до лечения, при 2-, 16-недельном клиническом лабораторно-инструментальном наблюдении представлены в *табл. 1*. Со стороны выраженности клинической картины БА прослеживается положительная тенденция на 16-й нед. терапии. Так, АСQ-5-тест составлял 0,6, что подтверждает полный контроль за симптомами заболевания и уменьшение ограничения физической нагрузки на фоне улучшения показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ). Выраженность клинических симптомов ПРС также имела положительную динамику, сопровождаемую повышением качества жизни. Продолжение применения таргетной терапии на 52-й нед. лечения при эндоскопическом осмотре позволило визуализировать средние и нижние носовые раковины, зафиксировано уменьшение назальных полипов на 95% при размере полипов 5%. Уменьшение

выраженности клинических симптомов закономерно повысило показатель качества жизни на 52-й нед. до 94 баллов, улучшение обоняния – до 10 баллов (по шкале ВАШ). Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб представлены в *табл. 1*. Переносимость препарата, со слов пациента, хорошая, побочных эффектов зарегистрировано не было. Пациент планирует продолжать терапию.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка К. 46 лет с диагнозом ПРС и многократно предшествующей эндоскопической риносинусхирургией (была выполнена 1,5 года назад) обратилась в оториноларингологическое отделение ГБУЗ ЧОКБ с жалобами на постоянную назальную обструкцию, ринорею слизистого характера, аносмию. Объективно: носовые ходы тотально obturированы назальными полипами. По данным эндоскопии и КТ отмечается тотальное затемнение ОНП и полости носа. Получала терапию ИнГКС (мометазона фураат 400 мкг по 2 раза в сутки, интраназально) в течение последних 3 лет. От назначения системной ГКС-терапии пациентка отказалась. Диагноз «Бронхиальная астма, эозинофильная, тяжелое персистирующее течение, частично контролируемая» выставлен 4 года назад. Пациентка наблюдается у пульмонолога и получает базисную терапию. Госпитализирована для планового проведения полипотомии, но в связи с сопутствующей АГ в предоперационном периоде кардиолог не смог скомпенсировать повышенное артериальное давление. Принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата дупилумаб. Показаниями к проведению данной терапии являлось наличие пяти критериев, указанных в инструкции и согласительных документах EPOS 2020 г.: «...признаки

T2-воспаления, потребность в системных кортикостероидах или противопоказания для их назначения, значительное нарушение качества жизни, существенное ослабление обоняния, сопутствующая бронхиальная астма...» (назначение системной ГКС-терапии). В *табл. 2* представлены результаты до терапии и на фоне наблюдения спустя 2 и 16 нед. применения препарата дупилумаб. Начальная доза, как и в предыдущем случае, составляла 600 мг подкожно, далее по 300 мг подкожно через каждые 2 нед.

Спустя 2 нед. с момента получения препарата зарегистрировано улучшение клинической картины заболевания. Однако наиболее выраженные изменения выявлены на 16-й нед. терапии в виде уменьшения объема назальных полипов, количества отделяемого в носовых ходах, восстановления обоняния и, как результат, повышения качества жизни пациентов с ПРС. Накопительный фармакологический эффект подтверждается при эндоскопическом осмотре, спустя 52 нед. биологической терапии визуализировалось значительное уменьшение назальных полипов на 93% при размере полипов 7%. Уменьшение выраженности клинических симптомов улучшило показатель качества жизни на 52-й нед. до 89 баллов, восстановило обоняние до 10 баллов (по шкале ВАШ). Со стороны БА отмечено изменение функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ) с приближением к норме. АСQ-5-тест подтвердил полный контроль за симптомами заболевания. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб представлены в *табл. 2*. Непереносимости препарата и краткосрочных побочных эффектов зарегистрировано не было. Пациент настроен на прохождение дальнейшей терапии.

Таким образом, анализ научных публикаций обращает внимание на тот факт, что разработка и включение МАТ в схему терапии тяжело поддающихся медикаментозной коррекции заболеваний основаны на результатах междисциплинарных клинических исследований и данных метаанализов. Рекомендации и выбор МАТ-препарата должны неуклонно следовать в рамках клинических рекомендаций соответствующих заболеваний. Необходим строгий учет развития как краткосрочных, так и долгосрочных рисков применения генно-инженерной биологической терапии [36, 43, 44]. Вместе с тем при назначении биологической терапии необходимо учитывать преобладающий эндотип воспаления у пациента, поскольку при отсутствии «нужных» цитокина или рецептора к нему, являющихся точкой воздействия биологической терапии, применение МАТ не будет эффективным [45, 46].

ВЫВОДЫ

Применение таргетной терапии в лечении ПРС на фоне коморбидной БА значительно повышает качество жизни пациентов. Положительная динамика отмечена уже на 2-й нед. применения препарата. Результаты проведенного лабораторного и инструментального обследования пациентов, согласно действующим клиническим рекомендациям по полипозному риносинуситу и бронхиальной астме, подтверждают эффективность генно-инженерного биологического препарата дупилумаб.



Поступила / Received 14.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2024
Принята в печать / Accepted 05.04.2024

Список литературы / References

- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>.
- Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
- Batrakova E, Kartashova O, Babaskina L, Pashanova O. Effect of combined glucocorticoid therapy on bronchial asthma dynamics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(1):68–74. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i1.481>.
- Лещенко ИВ, Баранова ИИ. Выбор базисной терапии бронхиальной астмы в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):92–97. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587392-97>.
- Leshchenko IV, Baranova II. Choice of basic therapy for asthma in real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(3):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587392-97>.
- Freishtat RJ, Nagaraju K, Jusko W, Hoffman EP. Glucocorticoid efficacy in asthma: is improved tissue remodeling upstream of anti-inflammation. *J Invest Med*. 2010;58(1):19–22. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318b91654>.
- Кривопапов АА, Рязанцев СВ, Туриева ВВ, Крашенинникова ЛС. Приоритетный выбор топических антибактериальных препаратов в общепринятой парадигме лечения острого риносинусита. *Медицинский совет*. 2023;(19):96–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-410>.
- Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Turieva VV, Krashenninnikova LS. Priority choice of topical antibacterial drugs in the commonly accepted paradigm of acute rhinosinusitis treatment. *Meditinskii Sovet*. 2023;(19):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-410>.
- Пискунов ГЗ, Моисеева ЮП. Полипозный риносинусит. 2-е изд., доп. М.: МЕДпрессинформ; 2021. 136 с. Режим доступа: https://static.insales-cdn.com/files/1/2067/16607251/original/polipoznii_rinosinusit_sod_i_prim_str.pdf.
- Пискунов ГЗ. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2019;27(4):224–231. <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polypous rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2019;27(4):224–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Коркмазов МЮ, Казачков ЕЛ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов АМ. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2023;31(2):124–130. <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.
- Korkmazov MYu, Kazachkov EL, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM. Cause-effect factors of rhinosinusitis polypous development. *Russian Rhinology*. 2023;31(2):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ, Белошангин АС. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;(8):79–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Beloshangin AS. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditinskii Sovet*. 2022;(8):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Янов ЮК, Кривопапов АА, Корнеев АА, Щербук ЮА, Артюшкин СА, Вахрушев СГ. Современные эпидемиологические особенности отита и риносинусогенных внутричерепных осложнений. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(6):32–37. <https://doi.org/10.17116/otorino201580632-37>.
- Ianov IuK, Krivopalov AA, Korneyev AA, Shcherbuk YuA, Artyushkin SA, Vakhrushev SG. The modern epidemiological characteristics of oto- and rhinosinusogenic intracranial complications. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(6):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580632-37>.
- Савлевич ЕЛ, Черенкова ВА, Молодницкая АЮ. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита. *Медицинский совет*. 2020;(16):73–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78>.
- Savlevich EL, Cherenkova VA, Molodnitskaia AYU. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditinskii*

- Sovet. 2020;(16):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78>.
15. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов АМ, Смирнов АА. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
 - Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
 16. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1494–1499. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.00000230399.24306.50>.
 17. Коркмазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Белоусов СЮ. Клинический случай ангиосаркомы решетчатого лабиринта и лобной пазухи, вопросы морфологической верификации диагноза. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(4):102–106. <https://doi.org/10.17116/otorino202287041102>.
 - Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Belousov SYu. Clinical case of angiosarcoma of ethmoidal labyrinth and frontal sinus, issues of morphological verification of diagnosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(4):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino202287041102>.
 18. Коркмазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Ястремский АП. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;(18):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
 - Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremsky AP. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
 19. Ference EH, Suh JD, Tan BK, Smith SS. How often is sinus surgery performed for chronic rhinosinusitis with versus without nasal polyps? *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(1):34–39. <https://doi.org/10.2500/ajra.2018.32.4495>.
 20. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Белослангин АС. Оценка клинической эффективности фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Медицинский совет*. 2016;(7):90–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
 - Korkmazov MYu, Zyryanova KS, Beloshangin AS. Evaluation of the clinical efficacy of a phytotherapeutic drug in the treatment and prevention of relapses of acute rhinosinusitis in children in Chelyabinsk. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
 21. Luke L, Lee L, Gokani SA, Boak D, Boardman J, Philpott C. Understanding the Impact of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis on Smell and Taste: An International Patient Experience Survey. *J Clin Med*. 2023;12(16):5367. <https://doi.org/10.3390/jcm12165367>.
 22. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(12):2075–2088. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>.
 23. Коркмазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Коркмазов А М, Корнова НВ, Рябенко ЮИ. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. Режим доступа: https://rusimmun.ru/jour/article/view/1121/957/ru_RU.
 - Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Ryabenko Yul. Individual indicators of immunological reactivity during surgical alteration of ENT organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) Available at: https://rusimmun.ru/jour/article/view/1121/957/ru_RU.
 24. Кривопалов АА. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет*. 2016;(6):22–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
 - Krivopalov AA. Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(6):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
 25. Савлевич ЕЛ, Козлов ВС, Курбачева ОМ. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(2):41–47. <https://doi.org/10.17116/rosrino201826241>.
 - Savlevich EL, Kozlov VS, Kurbacheva OM. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2018;26(2):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201826241>.
 26. Ignatova GL, Antonov VN, Makarova EA, Kochetkova SA. Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma. *Ter Arkh*. 2020;92(8):95–99. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000718>.
 27. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE 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).
 28. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B 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 β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307).
 29. Ненасшева НМ. Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(37):6–13. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-37-6-13>.
 - Nenasheva NM. The first line of therapy for allergic diseases: how to choose the right drug. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(37):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-37-6-13>.
 30. Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Алпатова НА, Медуницын НВ, Бондарев ВП, Миронов АН и др. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(1):21–35. Режим доступа: https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru_RU.
 - Avdeeva Zhl, Soldatov AA, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Bondarev VP, Mironov AN et al. Preparations of next generation monoclonal antibodies (issues and prospects). *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):21–35. (In Russ.) Available at: https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru_RU.
 31. Семерник ОЕ, Лебедеенко АА, Тюрина ЕБ, Рудякова ВС, Геворкян НА, Кристостурян МА. Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка. *Медицинский совет*. 2024;18(1):312–317. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-003>.
 - Semernik OE, Lebedenko AA, Tyurina EB, Rudakova VS, Gevorkyan NA, Kristosturian MA. Biological therapy of severe bronchial asthma in a child. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):312–317. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-003>.
 32. Свечникова ЕВ, Маршани ЗБ, Ушакова ДВ, Ойноткинова ОШ. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):768–775. <https://doi.org/10.17116/kliniderma201918061768>.
 - Svechnikova EV, Marshani ZB, Ushakova DV, Oinotkinova OS. Dupilumab in the clinical practice: Clinical case of severe atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(6):768–775. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kliniderma201918061768>.
 33. Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(5):584–592.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2021.01.012>.
 34. Ненасшева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН, Федосенко СВ, Емельянов АВ, Белевский АС и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–244. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
 - Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, Fedosenko SV, Emel'yanov AV, Belevskiy AS et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
 35. Будковская МА, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Мальцева ГС. Полипозный риносинусит: от радикализма к прицельному воздействию на механизмы воспаления. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):22–25. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-22-25>.
 - Budkovskaya MA, Dvoryanchikov VV, Ryazantsev SV, Maltseva GS. Polypous rhinosinusitis: from radicalism to targeted effects on the mechanisms of inflammation. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(18):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-22-25>.
 36. Савлевич ЕЛ, Гаганов ЛЕ, Герасимов АН, Курбачева ОМ, Егоров ВИ, Зурочка АВ. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах Российской Федерации. *Голова и шея*. 2021;9(3):15–24. <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15-24>.
 - Savlevich EL, Gaganov LE, Gerasimov AN, Kurbacheva OM, Egorov VI, Zurochka AV. Analysis of clinical course of chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSWNP) and pathomorphological composition of nasal polyp tissue in patients living in different regions of the Russian Federation. *Head and Neck Russian Journal*. 2021;9(3):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15-24>.
 37. Пискунов ГЗ, Арефьева НА, Карпищенко СА, Карпова ЕП, Лопатин АС, Моисеева ЮП и др. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/%D0%9F%D0%A0%D0%A1-%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5-%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB.pdf>.

38. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:331–357. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100401>.
39. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):740–750. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.027>.
40. Kambara R, Minami T, Akazawa H, Tsuji F, Sasaki T, Inohara H, Horii A. Lower Airway Inflammation in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis as Determined by Exhaled Nitric Oxide. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(4):225–232. <https://doi.org/10.1159/000479387>.
41. Maspero JF, Khan AH, Philpott C, Hellings PW, Hopkins C, Wagenmann M et al. Health-Related Quality of Life Impairment Among Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the SINUS-24 Trial. *J Asthma Allergy.* 2023;16:323–332. <https://doi.org/10.2147/JAA.S372598>.
42. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Дубинец ИД, Корнова НВ. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии.* 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
43. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Дубинец ИД, Корнова НВ. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
44. Шнайдер КО, Максимов МЛ, Романов БК. Безопасность применения омализумаба в лечении бронхиальной астмы среднетяжелой и тяжелой степени. *Российский медицинский журнал.* 2022;28(1):89–98. <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>.
45. Schneider KO, Maksimov ML, Romanov BK. Safety of omalizumab use in the treatment of moderate and severe bronchial asthma. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2022;28(1):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>.
46. Смолкин ЮС, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020;61(2):27–40. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005>.
47. Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. The application of the biological treatment in atopical dermatitis: focus on dupilumab. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2020;61(2):27–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005>.
48. Курбачева ОМ, Галицкая МА. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;(15):38–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-38-49>.
49. Kurbacheva OM, Galitskaya MA. The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(15):38–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-38-49>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Ю. Коркмазов
 Концепция и дизайн исследования – М.Ю. Коркмазов
 Написание текста – Н.В. Корнова, М.А. Ленгина
 Сбор и обработка литературы – Н.В. Корнова, А.М. Коркмазов
 Статистическая обработка – М.А. Ленгина, А.М. Коркмазов
 Редактирование – М.Ю. Коркмазов

Contribution of authors:

Concept of the article – Musos Yu. Korkmazov
 Study concept and design – Musos Yu. Korkmazov
 Text development – Natalia V. Kornova, Maria A. Lengina
 Collection and processing of literature – Natalia V. Kornova, Arsen M. Korkmazov
 Statistical processing – Maria A. Lengina, Arsen M. Korkmazov
 Editing – Musos Yu. Korkmazov

Информация об авторах:

Коркмазов Арсен Мусосович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov09@gmail.com
Ленгина Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Danilenko1910@mail.ru
Коркмазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov74@gmail.com
Корнова Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; versache-k@mail.ru

Information about the authors:

Arsen M. Korkmazov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; Korkmazov09@gmail.com
Maria A. Lengina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; Danilenko1910@mail.ru
Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; Korkmazov74@gmail.com
Natalia V. Kornova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; versache-k@mail.ru