

ВОПРОСЫ РИНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.155.35-008.817:616.216-006.5-031.81-07:615.37

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-1-21-29>

Гиперэозинофилия при лечении дупилумабом у пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом

С. А. Реброва¹, М. А. Будковая², С. В. Рязанцев³

^{1,2,3} Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

¹ svetlanrebrov@yandex.ru✉, <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>

² marina-laptijova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>

³ Professor.Ryazantsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>

Реферат. Введение. У пациентов с полипозным риносинуситом (ПРС) в процессе терапии дупилумабом наблюдается гиперэозинофилия, чаще преходящего характера. Однако появляются сообщения о гиперэозинофилии, приводящей к серьезным клиническим проявлениям. **Цель исследования.** Оценить влияние гиперэозинофилии при лечении дупилумабом на клинический исход у пациентов с ПРС в условиях реальной клинической практики. **Методы исследования.** Под наблюдением находились 176 пациентов, старше 18 лет, получающих препарат дупилумаб по 300 мг подкожно 1 раз в 2 недели по поводу тяжелого течения ПРС. Среди данных больных выделена группа исследования, в которую вошли пациенты, у которых в процессе применения биологической терапии отмечалось повышение уровня эозинофилов периферической крови более 1500 клеток в 1 мкл. Выполнена оценка клинических исходов лечения по динамике изменения основных назальных симптомов, опроснику SNOT-22, тесту по контролю астмы (АСТ) и анализу распространения полипов в полости носа по шкале Nasal Polyp Score (NPS). **Результаты исследования.** Среди 176 пациентов у 9 (5,1%) пациентов в процессе лечения препаратом дупилумаб была выявлена эозинофилия периферической крови 1500 клеток в 1 мкл и выше. На старте терапии в среднем уровень эозинофилов в периферической крови составил 450 клеток в 1 мкл. На четвертый месяц от начала лечения дупилумабом отмечалось значимое повышение уровня эозинофилов до 1980 клеток и эозинофилия не сопровождалась клиническими симптомами: не ухудшился контроль БА, а клинические симптомы ПРС улучшились (значимое снижение баллов NPS, показателей теста SNOT-22). Уменьшение уровня эозинофилов периферической крови до 515 клеток в 1 мкл отмечалось к 14-му месяцу терапии дупилумабом у 6 (66,7%) пациентов, а к 18-му месяцу терапии у 3 (33,3%) пациентов уровень эозинофилов вернулся практически к исходному. **Заключение.** Результаты клинических исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности Т-2 таргетной биологической терапии. Эозинофилия, возникающая при лечении дупилумабом, чаще не связана с клиническими симптомами. В клинической практике необходимы индивидуальный подход к пациентам, тщательная оценка возможных нежелательных явлений, в частности гиперэозинофилии, и их связи с лечением.

Ключевые слова: гиперэозинофилия, дупилумаб, полипозный риносинусит

Для цитирования: Реброва С. А., Будковая М. А., Рязанцев С. В. Гиперэозинофилия при лечении дупилумабом у пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2025;24(1):21–29. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-1-21-29>

Science article

Hypereosinophilia during dupilumab treatment in patients with severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps**S. A. Rebrova¹, M. A. Budkovaya², S. V. Ryazantsev³**^{1,2,3} Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russian Federation² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation¹ svetlanrebrov@yandex.ru✉, <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>² marina-laptijova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>³ Professor.Ryazantsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>

Abstract. Introduction. Hypereosinophilia, often transient, is observed in patients with rhinosinusitis with nasal polyps (RSwNP) during dupilumab therapy. However, there are reports of hypereosinophilia leading to serious clinical manifestations. **Objective.** To evaluate the impact of hypereosinophilia during dupilumab treatment on the clinical outcome of patients with RSwNP in real-life clinical practice. **Research methods.** 176 patients over 18 years of age receiving dupilumab 300 mg subcutaneously once every 2 weeks for severe RSwNP were observed. Among these patients, a study group was identified that included patients who had an increase in the level of peripheral blood eosinophils of more than 1,500 cells per μL during the use of biological therapy. The clinical outcomes of treatment were assessed based on the dynamics of changes in the main nasal symptoms, the SNOT-22 questionnaire, the asthma control test (ACT), and an analysis of the distribution of polyps in the nasal cavity using the Nasal Polyp Score (NPS) scale. **Results.** Among 176 patients, 9 (5.1%) patients had peripheral blood eosinophilia of 1,500 cells per μL and higher during treatment with dupilumab. At the start of therapy, the average level of eosinophils in the peripheral blood was 450 cells per μL . In the fourth month from the start of treatment with dupilumab, a significant increase in the eosinophil level to 1,980 cells was noted, and eosinophilia was not accompanied by clinical symptoms: asthma control did not worsen, and the clinical symptoms of RSwNP improved (a significant decrease in NPS scores, SNOT 22 test indicators). A decrease in the level of peripheral blood eosinophils to 515 cells per μL was observed by the 14th month of dupilumab therapy in 6 (66.7%) patients, and by the 18th month of therapy in 3 (33.3%) patients the eosinophil level returned almost to the initial level. **Conclusion.** The results of clinical studies indicate a favorable safety profile of T2 targeted biological therapy. Eosinophilia occurring during treatment with dupilumab is often not associated with clinical symptoms. In clinical practice, an individual approach to patients, a thorough assessment of possible adverse events, in particular, hypereosinophilia, and their relationship with treatment are necessary.

Keywords: hypereosinophilia, dupilumab, rhinosinusitis with nasal polyps

For citation: Rebrova S. A., Budkovaya M. A., Ryazantsev S. V. Hypereosinophilia during dupilumab treatment in patients with severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Otorhinolaryngology*. 2025;24(1):21-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-1-21-29>

Список сокращений

ФГДС — фиброгастродуоденоскопия

ФКС — фиброколоноскопия

КТ — компьютерная томография

ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия

ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

FISH — Fluorescence in-situ hybridization, флуоресцентная гибридизация in situ, метод диагностики хромосомных аномалий

МАТ — моноклональное антитело

Полипозный риносинусит (ПРС) — гетерогенное хроническое воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, характеризующееся ее ремоделированием, формированием и рецидивирующим ростом полипов, имеет сложный, многофакторный патогенез. Данным заболеванием страдают до 4% населения Европы, при

этом частота субклинических форм имеет еще более высокие показатели [1–5].

Наиболее часто ПРС связан с Т2-воспалительным ответом, в котором задействованы различные клетки, такие как базофилы, эозинофилы, В-лимфоциты, естественные Т-киллеры (НК-Т-клетки), врожденные лимфоидные

клетки 2-го типа (ILC-2), Т-хелперы 2 (Th-2), Т-цитотоксические клетки (Tc2) и ключевые цитокины: IL-4,5,9,13,31. ПРС, связанный с Т-2-воспалением, трудно поддается лечению, характеризуется снижением обоняния, частыми рецидивами после оперативного лечения, низким качеством жизни пациентов, нередко сочетается с бронхиальной астмой (БА) [2–4].

Появление биологической терапии, нацеленной на основные цитокины Т-2-воспаления, позволило высокоэффективно контролировать ПРС тяжелого течения. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы три препарата для лечения данного заболевания: омализумаб-гуманизированное моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на IgE, меполизумаб-гуманизированное моноклональное антитело против IL-5, дупилумаб — человеческое моноклональное антитело, связывающееся с компонентом рецептора, IL-4R α (альфа-субъединица рецептора интерлейкина 4), подавляя таким образом двойную передачу сигналов IL-4 и IL-13. Следует отметить, что препарат дупилумаб был первым зарегистрирован для лечения тяжелого неконтролируемого полипозного риносинусита и на сегодняшний день является наиболее часто назначаемым МАТ в оториноларингологии.

По мере накопления опыта лечения дупилумабом появились отдельные публикации о значительном повышении уровня эозинофилов периферической крови в ходе терапии, а также сообщения из реальной клинической практики о развитии эозинофилии в ходе терапии дупилумабом, сопровождаемой ухудшением течения бронхиальной астмы, развитием эозинофильной пневмонии и симптомами, подобными эозинофильному гранулематозному полиангииту (ЭГПА) [6, 7].

Ранее на этапе третьей фазы клинических исследований SINUS-24 и SINUS-52, направленных на оценку эффективности и безопасности препарата дупилумаб, авторами отмечалось возникновение преходящей эозинофилии у ряда пациентов. При этом практически у всех больных не наблюдалось никаких клинических проявлений гиперэозинофилии. Исключение составили 4 пациента, у которых эозинофилия сопровождалась развитием серьезных нежелательных явлений. У 3 пациентов развился эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, один из них был из группы плацебо. У одного пациента возникли артралгия, бессонница, обострение астмы. Итоговой анализ безопасности применения данного МАТ также не выявил связи выше описанных нежелательных явлений с терапией дупилумабом [7].

Цель исследования

Оценить влияние гиперэозинофилии при лечении дупилумабом на клинический исход у па-

циентов с ПРС в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы исследования

На базе амбулаторно-поликлинического отделения ФГБУ СПб НИИ ЛОР под наблюдением находились 176 пациентов, старше 18 лет, получающих препарат дупилумаб по 300 мг подкожно 1 раз в 2 недели по поводу тяжелого неконтролируемого течения ПРС. Среди данных больных выделена группа исследования, в которую вошли пациенты, у которых в процессе применения биологической терапии отмечалось повышение уровня эозинофилов периферической крови более 1500 клеток в 1 мкл на разных сроках лечения препаратом дупилумаб. Пациентам, включенным в группу исследования, проводился анализ клинических исходов применения генно-инженерной терапии (ГИБТ) на основе оценки изменений качества жизни по опроснику SNOT-22, при наличии у больных коморбидной БА для оценки контроля над данной патологией использовался тест по контролю над астмой Asthma Control test (ACT). Всем пациентам выполнялось видеоэндоскопическое исследование полости носа с использованием оценки размеров полипов по эндоскопической шкале Nasal polyp score (NPS). Для статистической обработки использован пакет статистического анализа Statistica V.10. Оценка соответствия нормальному распределению данных проводилась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Оценка средних проводилась при помощи медианы и интерквартильной широты. Для оценки связанных выборок использовался критерий Вилкоксона.

Результаты исследования

Среди 176 пациентов, получающих биологическую терапию дупилумабом 300 мг подкожно каждые 14 дней, у 9 (5,1%) пациентов в процессе лечения выше указанным МАТ была выявлена эозинофилия периферической крови 1500 клеток в 1 мкл и выше. По половому признаку данный уровень эозинофилии отмечен у 2 мужчин (22,2%) и у 7 женщин (77,8%). При этом у 7 (77,8%) пациентов отмечалось сочетание ПРС, аллергического ринита (АР) и БА, у 2 (22,2%) пациентов — сочетание ПРС с БА. Из них тяжелое течение БА наблюдалось у 6 (66,7%) пациентов, среднетяжелое — у 3 (33,3%) пациентов.

Динамика клинических показателей в процессе лечения представлена в табл. 1.

На старте ГИБТ уровень эозинофилов в группе исследования составил 450 клеток в 1 мкл. В среднем на четвертый месяц от начала терапии отмечалось значимое повышение уровня эозинофилов до 1980 клеток ($p = 0,008$), что соответствует среднетяжелой степени эозинофилии, которая не сопровождалась клиническими симптомами:

Таблица 1

Динамика клинических показателей в процессе терапии дупилумабом

Table 1

Dynamics of clinical parameters during dupilumab treatment

Показатели	1* n = 9	2** n = 9	3*** n = 6	4**** n = 3	Достоверность различий p
Уровень эозинофилов крови, клеток / мкл	450 (380–870)	1980 (1800–3360)	515 (420–930)	420 (400–450)	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,03$ $p_{1-4} = 0,3$
SNOT-22	57(52–70)	12(10–21)	10(10–18)	–	$p_{1-2} = 0,02$
NPS, баллы	7(5,5–7)	4 (3–6)	3(3–3)	–	$p_{1-2} = 0,02$
АСТ-тест	16(16–25)	25(20,5–25)	25(25–25)	–	$p_{1-2} = 0,2$
Месяц	0	4(3–6)	14(10–18)	18(18–18)	
Примечание: 1* — старт-терапия; 2** — период гиперэозинофилии; 3*** — период снижения уровня эозинофилов; 4**** — период возвращения уровня эозинофилов к исходному (к уровню старта терапии).					

не ухудшился контроль БА по АСТ, а клинические симптомы ПРС улучшились в отношении купирования основных назальных симптомов, регистрировалось статистически значимое снижение баллов по опроснику SNOT-22 и по результатам объективного контроля значимое сокращение полипов по шкале NPS. Уменьшение уровня эозинофилов в периферической крови до 515 клеток в 1 мкл отмечалось в среднем к 14-му месяцу терапии дупилумабом у 6 (66,7%) пациентов, а к 18-му месяцу терапии у 3 (33,3%) пациентов уровень эозинофилов вернулся практически к исходному.

Таким образом, за время наблюдения за пациентами, составившее более 1 года, в данном исследовании не было установлено ни одного случая гиперэозинофилии, связанной с клиническими проявлениями. Повышение уровня эозинофилов наблюдалось на четвертом месяце лечения дупилумабом и соответствовало среднетяжелой степени эозинофилии. К 18-му месяцу у трети пациентов уровень эозинофилов приходил практически к исходному. При этом применение препарата дупилумаб для проведения ГИБТ позволило статистически значимо улучшить качество жизни пациентов, согласно опроснику SNOT-22, и привело к значительному сокращению полипов в размерах по NPS, а также улучшило контроль над БА у коморбидных пациентов по тесту контроля АСТ. Пациенты, не достигшие исходного уровня эозинофилов (до начала ГИБТ), потребовали дополнительного наблюдения.

В качестве иллюстрации ведения пациентов с гиперэозинофилией представим клинический пример.

Пациентка Г., 41 год, в 2022 г. обратилась в ФГБУ СПб НИИ ЛОР с жалобами на нарушение носового дыхания, отсутствие обоняния, выделения из носа и приступы бронхиальной астмы.

Из анамнеза: в 2007 г. установлен диагноз хронический левосторонний верхнечелюстной синусит. В 2008 г. пациентке выполнена гайморо-

томия слева по месту жительства без выраженной положительной динамики в отношении назальных симптомов. В 2016 г. установлен диагноз ПРС. После этого пациентке неоднократно и продолжительно назначались длительные курсы интраназальных кортикостероидов, а также периодически короткие курсы системных кортикостероидов с периодичностью до двух раз в год с положительным, но краткосрочным эффектом. По поводу коморбидной патологии в виде АР и БА пациентка наблюдается с детства. По данным аллергологического обследования у больной выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев, клещевым и эпидермальным аллергенам. На фоне базисной терапии БА длительно получала комбинацию будесонид-формотерол 160/4,5 мкг, 4 дозы в сутки, монтеукаст 10 мг в сутки, тиотропия бромид 5 мкг в сутки, отмечались обострения БА 4–5 раз в год, связанные с ухудшением течения ПРС. С 2018 г. короткие курсы системных кортикостероидов проводились 3–4 раза в год из-за выраженных обострений БА и ПРС.

С сентября 2020 по декабрь 2022 г. пациентка получала ГИБТ препаратом меполизумаб в дозе 100 мг подкожно каждые 30 дней по поводу тяжелой аллергической бронхиальной астмы и тяжелого, неконтролируемого полипозного риносинусита.

На фоне терапии меполизумабом отмечалось значимое улучшение течения БА: не отмечалось обострений, пациентка самостоятельно снизила дозу ингаляционных кортикостероидов. Однако течение ПРС не улучшалось: сохранялось выраженное затруднение носового дыхания, отсутствие обоняния, выделения из носа сохранялись. На момент обращения в ФГБУ СПб НИИ ЛОР в декабре 2022 г. по опроснику SNOT-22 — 56 баллов, что соответствовало тяжелому течению ПРС со значимым влиянием на качество жизни. При видеоэндоскопическом исследовании полости носа визуализировался двусторонний полипозный

процесс: множественные слизистые полипы, полностью блокирующие средний носовой ход слева и частично блокирующие правый средний носовой ход, с оценкой по шкале NPS — 5 баллов. Совместно с врачом-аллергологом было принято решение о переводе пациентки с препарата меполизумаб на терапию дупилумабом в стандартной дозировке в сочетании с интраназальным кортикостероидом мометазоном фууроатом по 200 мкг/сутки на длительной основе и базисной терапией БА — комбинация будесонид-формотерол 160/4,5 мкг, 4 дозы в сутки, монтелукаст 10 мг в сутки, тиотропия бромид 5 мкг в сутки. Пациентка получила 4 инъекции дупилумаба с положительным клиническим эффектом: восстановилось обоняние, улучшилось носовое дыхание и исчезли выделения из носа. При оценке SNOT-22 — 5 баллов, что соответствовало умеренному влиянию на качество жизни, показатель АСТ-теста составил 25 баллов — полный контроль БА. При видеоэндоскопии полости носа установлена выраженная положительная динамика: в левом среднем носовом ходе полипов не визуализировалось, в правом среднем носовом ходе единичный слизистый полип, общий балл по шкале NPS — 2 балла. В контрольном анализе крови (через 2 месяца после старта терапии дупилумабом): эозинофилия до 3490 клеток в 1 мкл, лейкоциты $10,61 \cdot 10^9$, гемоглобин 105 г/л (в анамнезе много лет железодефицитная анемия), тромбоциты $466 \cdot 10^9$, СОЭ 25 мм/ч. ГИБТ была приостановлена, и было рекомендовано дообследование по поводу неуточненной гиперэозинофилии. Через месяц после отмены препарата дупилумаб наблюдалось возобновление всех симптомов ПРС, несмотря на продолжение применения интраназальных кортикостероидов.

В связи с неуточненной эозинофилией в периферической крови до 3490 клеток в 1 мкл было проведено комплексное обследование. Выполнена фиброгастродуоденоскопия, заключение — без патологии. При фиброколоноскопии (ФКС) установлен язвенный дефект терминального отдела подвздошной кишки, эпителиальное образование восходящего отдела ободочной кишки. Результаты гистологического исследования новообразования: неопределенный колит; тубулярная аденома, дисплазия 1-й степени. При компьютерной томографии органов малого таза с контрастированием — без патологии. КТ брюшной полости и почек с контрастированием: киста селезенки. КТ органов грудной клетки с контрастированием: участки пневмофиброзных изменений в обоих легких. КТ мягких тканей шеи с контрастированием: без патологии.

Далее пациентке проведена консультация гематолога. По результатам миелограммы: бластные клетки 1%, гранулоцитарный ряд количественно в норме, увеличено число сегментоядерных форм,

морфология без особенностей. Эритропоэз нормобластический, мегакариоцитарный росток сохранен. Увеличение клеток эозинофильного ряда разной степени зрелости (7%) и базофильного (1%), увеличение клеток лимфоидного (18,6%) и моноцитoidного (6,8%) ряда. Гистологическое исследование трепанобиоптата: умеренно выраженный избыток эозинофильных гранулоцитов (8%) с преобладанием клеток промежуточной степени дифференцировки. Пациентка не получает дупилумаб в течение 6 месяцев. На основании данных трепанобиопсии: врачом-гематологом было рекомендовано генетическое исследование. Результаты флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-исследование): перестройка локусов генов PDGFRB/5q32-33, FGFR1/8p11, сливной химерный ген PDGFRA/FIP1L1 и другие перестройки генов локуса 4q12 (FIP1L1, PDGFRA) в проанализированных интерфазных ядрах не выявлены. С-KIT (мутация 8,11,17 экзонов) не обнаружена. Мутация JAK2 V617F не обнаружена.

Примечание: PDGFRB/5q32-33 — кодирует синтез β -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами; FGFR1/8p11 — кодирует синтез рецептора ростового фактора фибробластов; сливной химерный ген PDGFRA/FIP1L1 — результат делеции длинного плеча хромосомы 4, маркер клонального новообразования с эозинофилией; FIP1L1 — кодирует часть белкового комплекса, участвующего в процессинге мРНК, участвует в росте и развитии эозинофильных клеток; PDGFRA — кодирует синтез α -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами; KIT — рецептор тирозинкиназы, экспрессируемый на поверхности гемопоэтических стволовых клеток, а также других типов клеток, продукт экспрессии протонкоген CD117, измененный CD117 играет роль при различных опухолях, в том числе миелоидных лейкозах; JAK2 — ген янус-киназы 2, мутация связана с патологической активацией процессов деления и созревания (дифференцировки) клеток-предшественниц миелоидного ростка кроветворения.

Заключение гематолога (05.12.2023 г.): симптоматическая эозинофилия. Совместно с гематологом было принято решение о наблюдении пациентки без проведения биологической терапии с контролем клинического анализа крови раз в месяц.

Осмотр пациентки через 2 месяца (10 месяцев без ГИБТ). Жалобы: отсутствие обоняния, слизистые выделения из полости носа, выраженная заложенность носа. На фоне базисной терапии будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 4 дозы в сутки, отмечает дыхательный дискомфорт 1 раз в месяц, в основном на фоне физических нагрузок, при этом препараты для купирования приступа не использует.

Таблица 2

История лечения дупилумабом пациентки Г.

Table 2

History of dupilumab treatment of patient G.

Показатель	Результаты обследования, сентябрь 2020 г.	Результаты обследования, май 2023 г.	Результаты обследования, март 2024 г.
NPS, баллы	5	2	
SNOT-22, баллы	56	5	49
ОФВ ₁ , % от должного	46	80	76
АСТ, баллы	16	25	22
Эозинофилы, АЧЭ, клеток в 1 мкл	430	3490	820–710–670
Примечание: АЧЭ — абсолютное число эозинофилов; ОФВ ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.			

Динамика клинических показателей представлена в табл. 2. Результаты видеоэндоскопии полости носа представлены на рис. 1–3.

Диагноз: БА, аллергическая, среднетяжелое, частично-контролируемое течение; ПРС, тяже-

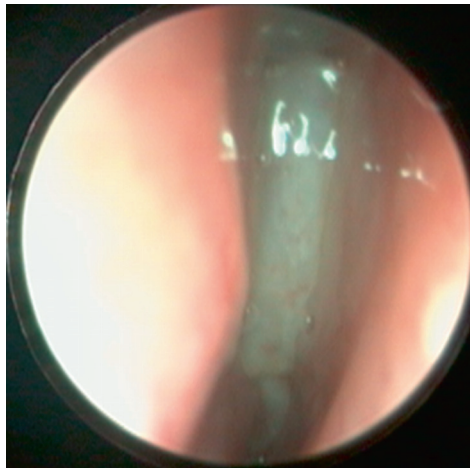


Рис. 1. Результаты эндоскопии полости носа пациентки Г. до биологической терапии
Fig. 1. Results of endoscopy of the nasal cavity of patient G. before biological therapy

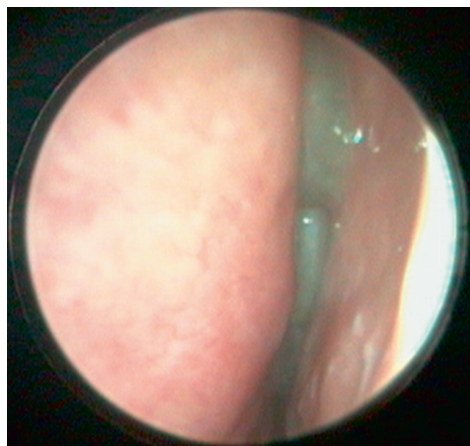


Рис. 2. Результаты эндоскопии полости носа пациентки Г. Два года лечения меполизумабом
Fig. 2. Results of endoscopy of the nasal cavity of patient G. Two years of treatment with mepolizumab



Рис. 3. Результаты эндоскопии полости носа пациентки Г. Два месяца лечения дупилумабом
Fig. 3. Results of endoscopy of the nasal cavity of patient G. Two months of treatment with dupilumab

лое, неконтролируемое течение, состояние после гайморотомии слева от 2008 г., рецидив; симптоматическая эозинофилия; железодефицитная анемия; колит неуточненный.

Принято решение о возобновлении терапии дупилумабом спустя 10 месяцев. Рекомендация: контрольная ФКС для уточнения характера колита, контроль клинического анализа крови раз в месяц, через 3 месяца повторить ФВД.

Обсуждение

В международной литературе появились данные о значительном повышении эозинофилов крови более 5000 клеток в 1 мкл при лечении дупилумабом, которое не имело клинических последствий, являлось транзиторным и бессимптомным. Транзиторная эозинофилия наблюдалась примерно у одного пациента из семи, получавших лечение дупилумабом [9, 10]. По опубликованным данным 11 клинических исследований, частота эозинофилии у пациентов, получавших дупилумаб, составила от 0 до 13,6 % [9], что совпадает с результатами, полученными в нашем исследовании. Пациентов с эозинофилией, связанной с эозинофильной пневмонией, ЭГПА в ходе терапии дупилумабом, объ-

единяют наличие тяжелой бронхиальной астмы, лечение системными глюкокортикостероидами, и ранее эти пациенты получали ГИБТ против IL-5, но по причине недостаточной эффективности в отношении ПРС были переведены на лечение дупилумабом. Говоря о развитии ЭГПА, то, возможно, была несвоевременная диагностика васкулита. Связь терапии дупилумабом с развитием эозинофильной пневмонии, возможные механизмы, продолжают изучаться [11–15].

Предположительно, механизмы гиперэозинофилии при лечении дупилумабом связаны с ингибированием данным МАТ транспорта эозинофилов в ткани за счет подавления экспрессии молекул адгезии и хемокинов, таких как VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) и эотаксин 3. Но дупилумаб не блокирует созревание эозинофилов в костном мозге и высвобождение в кровь [9, 10, 16]. Эозинофилия — это повышенное количество эозинофилов периферической крови, превышающее 3–5%, или 350–500 клеток в 1 мкл (в зависимости от лаборатории). Исходя из уровня эозинофилов периферической крови, выделяют легкую эозинофилию до 1500 клеток в 1 мкл, умеренную 1500–5000 клеток в 1 мкл и тяжелую — более 50 000 клеток в 1 мкл [17]. Чаще эозинофилия носит реактивный характер [17, 18].

Причинами реактивных эозинофилий могут быть: инфекции (паразитозы, ВИЧ-инфекции, хронические инфекции); аллергические заболевания (БА, аллергический ринит, атопический дерматит, лекарственная и пищевая аллергия); заболевания легких (острая и хроническая идиопатическая эозинофильная пневмония, саркоидоз); заболевания желудочно-кишечного тракта (эозинофильный эзофагит, эозинофильный колит, целиакия, хронический панкреатит и др.); причины аутоиммунного, воспалительного характера (склеродермия, системная красная волчанка, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и др.); редкие патологии (синдром Оменна, синдром Жюбана); немиелоидные злокачественные заболевания (солидные опухоли, лимфопролиферативные заболевания, где эозинофилы не являются частью клона — Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз); недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона); первичная клональная эозинофилия связана с острыми миелоидными лейкозами и хроническими миелоидными лейкозами.

Гиперэозинофильный синдром — это повышение уровня эозинофилов периферической

крови до 1500 клеток в 1 мкл и более в течение 6 месяцев с поражением органов и требует исключения первичных и вторичных причин эозинофилии [17, 18]. При наличии гиперэозинофилии и отсутствии поражения органов предпочтительным является термин идиопатическая гиперэозинофилия [19]. Хотелось бы отметить, как показали крупные ретроспективные исследования, пациенты, имеющие тяжелую идиопатическую эозинофилию, должны активно наблюдаться на предмет возможности дальнейшего развития злокачественных гематологических заболеваний [20, 21].

Пациенты с тяжелой БА, получающие сГКС, требуют особого внимания на предмет выявления ЭГПА, который может быть ANCA-негативным, а также желательно оценивать уровень эозинофилов ретроспективно, из предыдущих исследований перед началом терапии дупилумабом.

В представленном клиническом примере гиперэозинофилия не сопровождалась клиническими симптомами. Также были исключены мие-лопролиферативные заболевания, реактивные причины эозинофилии, не получено данных о гиперэозинофильном синдроме. Обращает на себя внимание тот факт, что по данным гистологического исследования трепанобиоптата сохраняется умеренно выраженный избыток эозинофильных гранулоцитов до 8% при перерыве в биологической терапии в течение 6 месяцев, что может свидетельствовать об активном созревании эозинофилов в костном мозге. Возможно, в данном случае активны воспалительные пути, связанные как с IL-5, так и с IL-4. И, вероятно, в подобных случаях стоит рассмотреть назначение двойной терапии препаратами, блокирующими как путь IL-5, так и путь IL4/13. Но необходимы дальнейшие исследования для выработки критериев возможного назначения двойной биологической терапии.

Заключение

Результаты клинических исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности Т-2-таргетной биологической терапии. Эозинофилия, возникающая при лечении дупилумабом, чаще не связана с клиническими симптомами.

В рутинной практике необходимы индивидуальный подход к пациентам, тщательная оценка возможных нежелательных явлений, в частности гиперэозинофилии, и их связи с лечением.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer L, Desrosiers M, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Mariën G, Pugin B, Senior B, Seys SF, Hellings PW. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–2319. <https://doi.org/10.1111/all.13875>

2. Рязанцев С. В. Тактика лечения полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2017;2(87):162–169. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-162-169>
Ryazantsev S. V. Tactics of treatment of polypose rinosinusite. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;2:162–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-162-169>
3. Будкова М. А., Рязанцев С. В. Комплексная оценка эффективности и безопасности консервативной терапии хронического риносинусита. *Российская ринология*. 2020;28(3):125–131. <https://doi.org/10.17116/rosrino20202803125>
Budkovaia M. A., Ryazantsev S. V. Comprehensive assessment of the effectiveness and safety of conservative treatment of chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2020;28(3):125–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20202803125>
4. Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(6):1395–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.01.016>
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(suppl S29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
6. Zhou X, Yang G, Zeng X, Wang L, Xiang J, Zhao J, Chen X, Zhang L. Dupilumab and the potential risk of eosinophilic pneumonia: case report, literature review, and FAERS database analysis. *Front Immunol*. 2024; 14:1277734. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277734>
7. Kurihara M, Masaki K, Matsuyama E, Fujioka M, Hayashi R, Tomiyasu S, Sasahara K, Sunata K, Asaoka M, Akiyama Y, Nishie M, Irie M, Tanosaki T, Kabata H, Fukunaga K. How Can Dupilumab Cause Eosinophilic Pneumonia? *Biomolecules*. 2022;12(12):1743. <https://doi.org/10.3390/biom12121743>
8. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. 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)
9. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, Johnson RR, Kapoor U, Khokhar FA, Daizadeh N, Chen Z, Laws E, Ortiz B, Jacob-Nara JA, Mannent LP, Rowe PJ, Deniz Y. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2695–2709. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.019>
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoai804093>
11. Eger K, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. 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>
12. Nishiyama Y, Koya T, Nagano K, Abe S, Kimura Y, Shima K, Toyama-Kosaka M, Hasegawa T, Sasaki T, Shinbori K, Ueki S, Takamura K, Kikuchi T. Two cases of dupilumab-associated eosinophilic pneumonia in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis: IL-5-driven pathology? *Allergol Int*. 2022;71(4):548–551. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.03.005>
13. Rogers L, Jesenak M, Bjermer L, Hanania NA, Seys SF, Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir Med*. 2023;218:107414. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107414>
14. Kai M, Vion PA, Boussouar S, Cacoub P, Saadoun D, Le Joncour A. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature. *RMD Open*. 2023;9(3):e003300. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003300
15. Yamazaki K, Nomizo T, Hatanaka K, Hayama N, Oguma T, Asano K. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after treatment with dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2022;1(3):180–182. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2022.03.006>
16. Ryser FS, Yalamanoglu A, Valaperti A, Brühlmann C, Mauthe T, Traidl S, Soyka MB, Steiner UC. Dupilumab-induced eosinophilia in patients with diffuse type 2 chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2023;78(10):2712–2723. doi: 10.1111/all.15844
17. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(1):129–148. <https://doi.org/10.1002/ajh.26352>
18. Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ), протекающие с эозинофилией.
National Society of Hematology. Clinical guidelines. Myeloproliferative diseases (MPD) associated with eosinophilia. 2018. <http://rnmo.ru/event/ngo> (In Russ.)
19. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;1149–1167. doi: 10.1002/ajh.25617
20. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Lindegaard H, Vestergaard H, Felding P, de Fine Olivarius N, Bjerrum OW. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death. *Am J Hematol*. 2013;88(10):843–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.23515>
21. Jin JJ, Butterfield JH, Weiler CR. Hematologic Malignancies Identified in Patients with Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):920–925. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.009>

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования — С. А. Реброва, М. А. Будковская, С. В. Рязанцев

Сбор и обработка материала — С. А. Реброва, М. А. Будковская

Статистическая обработка данных — С. А. Реброва, М. А. Будковская

Написание текста — С. А. Реброва, М. А. Будковская

Редактирование — С. А. Реброва, М. А. Будковская, С. В. Рязанцев

Contribution of authors:

Concept and design of the study — S. A. Rebrova, M. A. Budkovaya, S. V. Ryazantsev

Collection and processing of material — S. A. Rebrova, M. A. Budkovaya

Statistical processing of data — S. A. Rebrova, M. A. Budkovaya

Writing — S. A. Rebrova, M. A. Budkovaya

Editing — S. A. Rebrova, M. A. Budkovaya, S. V. Ryazantsev

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Информация об авторах

Реброва Светлана Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); svetlanrebrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>

Будковская Марина Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); ассистент кафедры оториноларингологии с офтальмологией, Санкт-Петербургский государственный университет (199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9); marina-laptijova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>

Рязанцев Сергей Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); Professor.Ryazantsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>

Information about authors

Svetlana A. Rebrova — Candidate of Sciences (Med.), Senior Researcher, Department of Upper Respiratory Tract Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); svetlanrebrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>

Marina A. Budkovaya — Candidate of Sciences (Med.), Senior Researcher, Department of Upper Respiratory Tract Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, 190013, Russian Federation); Assistant, Department of Otolaryngology and Ophthalmology, Saint Petersburg State University (7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034); marina-laptijova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>

Sergei V. Ryazantsev — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); Professor.Ryazantsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>

Поступила / Received 02.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2024

Принята в печать / Accepted 25.12.2024