

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕСЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ И КОМОРБИДНОГО ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С ПОЛИПАМИ

БОЙКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061; SCOPUS Author ID: 16681053200; Researcher ID: I-9086-2017; докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

СТАГНИЕВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; SCOPUS Author ID: 37008481700; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-903-401-69-08, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

ЛОДОЧКИНА ОЛЬГА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7401-0680; SCOPUS Author ID: 37008472400; аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-904-442-52-32, e-mail: stefani0640@yandex.ru

КИСЕЛЕВ ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; SCOPUS Author ID: 37008437500; канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-928-759-38-33, e-mail: vladkis2003@yandex.ru

БЫКОВА ВИКТОРИЯ ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6880-4537; SCOPUS Author ID: 37008230400; Researcher ID: AAX-3209-2021; канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-928-900-62-80, e-mail: viktoriyb@mail.ru

Реферат. Введение. Хронический риносинусит с полипами и астма – коморбидные, взаимно отягощающие, трудно поддающиеся лечению заболевания. Наличие корреляции тяжести течения хронического риносинусита с полипами и эозинофильной астмой, близость эндотипов этих заболеваний и успехи в применении гуманизированных моноклональных антител для лечения тяжелой астмы объясняют интерес к исследованию возможности применения этой группы препаратов у больных с хроническим риносинуситом с полипами. **Цель исследования** – оценка изменений выраженности симптомов хронического риносинусита у больных с коморбидной астмой на фоне лечения реслизумабом. Оценивался клинический эффект лечения, динамика субъективных и объективных характеристик симптомов хронического риносинусита и астмы, показатели общей и локальной эозинофилии. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 18 больных с тяжелой эозинофильной астмой, отобранных на лечение реслизумабом. Протокол исследования: первое обследование, проведенное перед началом лечения реслизумабом, включало оценку клинических симптомов с применением стандартных опросников Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) и Asthma Control Test (ACT), эндоскопическое исследование полости носа, спиральную компьютерную томографию околоносовых пазух, риноцитогамму, определение содержания эозинофилов и эозинофильного катионного протеина (ECP) в крови, аллергологическое исследование с помощью метода ImmunoCAP, исследование функции внешнего дыхания. Оценка результатов лечения проведена после 6 введений реслизумаба в дозе 3 мг/кг веса 1 раз в 4 нед. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** При оценке результатов лечения после 6 введений реслизумаба было отмечено как заметное улучшение контроля астмы (Asthma Control Test – увеличение с 7,0 [6–8] до 22,0 [16–22]), так и ослабление выраженности назальных симптомов (SNOT-22 составил 78,0 [62–81] и 39,0 [29–49] соответственно). Отмечено достоверное улучшение данных спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух по шкале Lund-Mackay (16,0 [11–19] и 7,0 [5–12] соответственно), показателей спирометрии, снижение содержания эозинофилов и эозинофильного катионного протеина в крови. При наличии полипозного риносинусита у больных с тяжелой эозинофильной астмой получен более выраженный эффект ослабления симптомов астмы от применения реслизумаба, чем у больных без полипов. **Выводы.** Лечение препаратом реслизумаб больных с эозинофильной астмой и сопутствующими хроническим риносинуситом с полипами и эозинофильным хроническим риносинуситом приводит не только к улучшению контроля симптомов астмы, но и к значительному регрессу назальных симптомов.

Ключевые слова: хронический риносинусит с полипами, астма, моноклональные антитела, биологическая терапия, реслизумаб.

Для ссылки: Эффективность реслизумаба в лечении астмы и коморбидного хронического риносинусита с полипами / Н.В. Бойко, И.В. Стагниева, О.Е. Лодочкина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.22–27. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).22-27.

EFFICACY OF RESLIZUMAB IN THE TREATMENT OF ASTHMA AND COMORBID CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH POLYPS

BOIKO NATALIA V., ORCID ID: 0000-0002-1316-5061; SCOPUS Author ID: 16681053200; Researcher ID: I-9086-2017; D. Med. Sci., professor of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29, tel. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

STAGNIEVA IRINA V., ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; SCOPUS Author ID: 37008481700; D. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29, tel. +7-903-401-69-08, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

LODOCHKINA OLGA E., ORCID ID: 0000-0001-7401-0680; SCOPUS Author ID: 37008472400; postgraduate student of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy lane, 29, tel. +7-904-442-52-32, e-mail: stefani0640@yandex.ru

KISELEV VLADIMIR V., ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; SCOPUS Author ID: 37008437500; C. Med. Sci., associate professor of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy lane, 29, tel. +7-928-759-38-33, e-mail: vladkis2003@yandex.ru

BYKOVA VICTORIA V., ORCID ID: 0000-0002-6880-4537; SCOPUS Author ID: 37008230400; Researcher ID: AAX-3209-2021; C. Med. Sci., associate professor of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy lane, 29, tel. +7-928-900-62-80, e-mail: viktoriyb@mail.ru

Abstract. Introduction. Chronic rhinosinusitis with polyps and asthma are comorbid, mutually aggravating, and difficult to treat diseases. The correlation between the severity of chronic rhinosinusitis with polyps and eosinophilic asthma, the similarity of the endotypes of these diseases and the success of humanized monoclonal antibodies for the treatment of severe asthma explain the interest in studying the possibility of using this group of drugs in patients with chronic rhinosinusitis with polyps. **Aim.** The aim of the study was to assess changes in the severity of symptoms of chronic rhinosinusitis in patients with comorbid asthma against the background of reslizumab treatment. We evaluated clinical effect of treatment, dynamics of subjective and objective characteristics of symptoms of chronic rhinosinusitis and asthma, indices of total and local eosinophilia. **Material and methods.** The study involved 18 patients with severe eosinophilic asthma selected for treatment with reslizumab. Study protocol: The first examination, performed before starting reslizumab treatment, included assessment of clinical symptoms using the standardized Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) and Asthma Control Test (ACT) questionnaires, endoscopic nasal cavity examination, spiral computed tomography of the paranasal sinuses, rhino cytogram, determination of eosinophils and eosinophilic cationic protein (ECP) in blood, allergological examination using ImmunoCAP method, and external respiratory function study. The results of treatment were evaluated after 6 injections of reslizumab at the dose of 3 mg/kg weight once every 4 weeks. The obtained data were processed using Statistica 12.0 program (StatSoft, USA). The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results and discussion.** When assessing the outcomes of treatment after 6 injections of reslizumab, both a marked improvement in asthma control (Asthma Control Test – increase from 7,0 [6–8] to 22,0 [16–22]) and a decrease in nasal symptoms (SNOT-22 was 78,0 [62–81] and 39,0 [29–49], respectively) were noted. There was a significant improvement in the Lund-Mackay spiral computed tomography data of the paranasal sinuses (16,0 [11–19] and 7,0 [5–12], respectively), spirometry values, and a decrease in eosinophils and eosinophilic cationic protein content in the blood. In the presence of polyposis rhinosinusitis in patients with severe eosinophilic asthma, a more pronounced effect of reslizumab on the attenuation of asthma symptoms was obtained comparing to patients without polyps. **Conclusions.** Treatment with reslizumab in patients with eosinophilic asthma and concomitant chronic rhinosinusitis with polyps and eosinophilic chronic rhinosinusitis leads not only to better control of asthma symptoms but also to a significant regression of nasal symptoms.

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, monoclonal antibodies, biologics, reslizumab.

For reference: Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, Kiselev VV, Bykova VV. Efficacy of reslizumab in the treatment of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with polyps. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 22-27. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).22-27.

Введение. Хроническим риносинуситом (ХРС) страдает от 5,5 до 28% населения [1]. Это заболевание плохо поддается лечению и сопровождается значительным снижением качества жизни [2].

До 2020 г. общепринятым было выделение двух фенотипов ХРС: ХРС с полипами, для которого характерен Th_2 -зависимый тип воспаления, и ХРС без полипов, при котором определяется не- Th_2 -зависимый тип [3, 4].

В международном консенсусном документе EPOS 2020 [5] предложена новая классификация, согласно которой хронические риносинуситы разделяют на первичные и вторичные, каждая из этих групп делится, в зависимости от распространенности процесса, на ограниченные и диффузные ХРС. Диффузные первичные хронические риносинуситы разделяют по характеру доминирующего эндотипа на 2 группы: Th_2 - и не- Th_2 -тип. В группу Th_2 -тип включены ХРС с назальными полипами/эозинофильный риносинусит, аллергический грибковый риносинусит и аллергическое заболевание центрального компартмента; в группу не- Th_2 -тип – неэозинофильный хронический риносинусит.

Основными характеристиками Th_2 -зависимого воспаления являются значительная системная и местная эозинофилия, повышение локального уровня

Th_2 -зависимых цитокинов (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17, IL-25, IL-33), повышение экспрессии рецепторов к IL-5 и локальной продукции иммуноглобулина E (IgE), причем ключевым медиатором эозинофильного воспаления является IL-5, который обеспечивает активацию, хемотаксис и выживание эозинофилов [6]. Эти признаки выявляются не только при ХРС с полипами, но и при эозинофильной астме [7], что указывает на общность механизмов развития данных коморбидных заболеваний. Следует отметить, что астма и ХРС с полипами взаимно отягощают друг друга: с одной стороны, большим с ХРС с полипами присуще более тяжелое течение астмы, симптомы которой хуже контролируются [8], с другой – в этой группе больных рецидивы полипов после хирургического лечения возникают значительно чаще [9].

Изучение молекулярных механизмов развития астмы заложило основу нового направления в лечении ее наиболее тяжелых форм – использование гуманизированных моноклональных антител (biologics) [10, 11, 12].

На сегодняшний день только один препарат из группы моноклональных антител, используемых при Th_2 -зависимом воспалении, получил одобрение FDA для лечения ХРС с полипами – это дупилумаб [12]. Однако при лечении больных с тяжелой

эозинофильной астмой в сочетании с ХРС с полипами некоторыми биологическими препаратами (реслизумабом, омализумабом, меполизумабом, бенрализумабом) отмечен регресс симптомов обоих заболеваний [13, 14, 15, 16], что объясняет интерес оториноларингологов к возможности использования биологических препаратов в лечении эозинофильных форм ХРС.

Цель исследования – проанализировать изменения выраженности симптомов ХРС с полипами у больных с коморбидной астмой на фоне лечения реслизумабом.

Материал и методы. Нами было обследовано 18 больных в возрасте от 29 до 59 лет, получавших курсовое лечение препаратом реслизумаб по поводу тяжелой эозинофильной астмы. Исследование проведено на базе пульмонологических отделений многопрофильных лечебных учреждений: Областного консультативно-диагностического центра и Ростовской областной клинической больницы № 2 (г. Ростов-на-Дону) в период с мая 2019 г. по март 2021 г.

Критерии отбора больных на лечение реслизумабом: пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом эозинофильной астмы, эозинофилией крови и мокроты, отсутствием адекватного контроля симптомов астмы или обострениями более 1 раза в год, несмотря на стандартное лечение, соответствующее IV–V ступени по классификации GINA 2019 г. [17].

Реслизумаб вводили внутривенно в дозе 3 мг/кг веса 1 раз в 4 нед в качестве дополнения к базисной терапии астмы (средние и высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами), которую больные получали ранее.

Исследование больных до начала лечения и после 6 введений реслизумаба (первая контрольная точка) включало эндоскопию полости носа с определением общего индекса полипов (Total Polyp Score–TPS) [18], проведение спиральной компьютерной томографии (СКТ) околоносовых пазух, риноцитогранию, определение содержания эозинофилов в крови и эозинофильного катионного протеина (ECP) в сыворотке крови, аллергологическое исследование с помощью метода ImmunoCAP, спирометрию. Состояние околоносовых пазух и остиомеатального комплекса на СКТ оценивали по шкале Lund-Mackay. Уровень системной эозинофилии оценивали по содержанию клеток в 1 мкл. Содержание клеток рассчитывали по формуле: количество лейкоцитов $10^9 \times$ количество эозинофилов в процентах $\times 10$.

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

Эффективность контроля симптомов астмы оценивалась пульмонологом по снижению частоты обострений астмы, в том числе обострений, требующих применения системных кортикостероидов,

улучшению качества жизни, данным спирометрии и АСТ. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения величин в выборке осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Величины в выборке представляли в виде медианы и межквартильного диапазона. Статистическую значимость различия показателей в динамике оценивали с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, получено информированное согласие больных на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. При первичном исследовании больных, проходящих лечение препаратом реслизумаб, у всех пациентов выявлены симптомы хронического риносинусита по критериям EPOS 2020 (табл. 1), продолжительность сохранения которых была от 2 до 18 лет.

Таблица 1

Результаты клинического исследования больных, получающих реслизумаб

Table 1

Results of a clinical study of patients receiving reslizumab

Симптом	Количество больных	
	До лечения	После 6 введений реслизумаба
Стойкое нарушение носового дыхания	12/18	2/18
Периодическое затруднение носового дыхания	6/18	3/18
Отделяемое из носа	18/18	4/18
Постназальный затек	12/18	2/18
Снижение обоняния	15/18	4/18
Нарушение сна	18/18	3/18

Проведенное эндоскопическое исследование позволило установить наличие коморбидного ХРС с полипами у 15 больных, изменения на СКТ околоносовых пазух обнаружены у всех 18 больных с индексом Lund-Mackay от 11 до 20, даже в тех случаях, когда полипы в полости носа отсутствовали.

В трех случаях эндоскопическое исследование и СКТ выявило наличие утолщения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Несмотря на отсутствие полипов в полости носа, эти больные тоже отмечали затруднение носового дыхания, периодически – наличие отделяемого из носа и приступов чиханья. Многократное аллергологическое исследование не выявило признаков сенсibilизации у этих больных. Эозинофилия риноцитогранию (до 75%) и значительное повышение уровня ECP в сыворотке крови позволили нам поставить диагноз эозинофильного ХРС. По новой классификации [5] и эозинофильный ХРС, и ХРС с полипами принадлежат к одной эндотипической группе Th₂-зависимого воспаления.

Повторное обследование больных проведено после 6 введений реслизумаба. Динамика изучаемых показателей в первой контрольной точке отражена в табл. 2. Поскольку распределение исследуемых

Changes in the main indices characterizing the efficacy of reslizumab treatment

Показатель	Статистическая величина	До лечения	После лечения	<i>p</i>
SNOT-22	Me [25-75]	78,0 [62-81]	39,0 [29-49]	0,0004
АСТ	Me [25-75]	7,0 [6-8]	22,0 [16-22]	0,0002
Объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ ₁ , %	Me [25-75]	67,0 [42-80]	76,0 [49-89]	0,0279
TPS	Me [25-75]	2,0 [2-5]	1,0 [0-4]	0,06
Lund-Mackay score	Me [25-75]	16,0 [11-19]	7,0 [5-12]	0,0303
Эозинофилы: количество клеток в 1 мкл, %	Me [25-75]	1194 [738-2170]	119,0 [61,6-127]	0,0002
ЕСР, нг/мл	Me [25-75]	43,7 [31,5-73,1]	11,6 [9,8-14,1]	0,0002

Примечание: Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон; *p* – доверительная вероятность различий; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

показателей оказалось ненормальным, анализ различий между ними до и после лечения проведен с помощью критерия Вилкоксона.

При контрольном исследовании улучшение носового дыхания отметили 15 из 18 больных, что подтверждено достоверными изменениями показателей SNOT-22 ($p < 0,05$). В группе больных с ХРС с полипами носовое дыхание улучшилось у 12 (80%) из 15 больных, двое больных не отметили изменений, у одной больной был достигнут контроль над симптомами астмы (увеличение показателя АСТ с 8 до 22 и ОФВ₁ с 86 до 106%), однако рост полипов продолжился (TPS увеличился с 2 до 5). При эндоскопии у больных с улучшением носового дыхания отмечено сокращение объема полипов, однако изменения средних значений TPS в группе больных с ХРС с полипами оказались недостоверными ($p > 0,05$).

У 3 больных с эозинофильным ХРС был достигнут значительный регресс назальных симптомов, в то время как показатели АСТ и ОФВ₁ улучшились менее значимо.

Улучшение обоняния уже после первого введения препарата отметили 6 больных, еще у 4 больных гипосмия исчезла через 2 мес после начала лечения.

У всех исследуемых больных при контрольной СКТ выявлено уменьшение отека слизистой оболочки околоносовых пазух в оценке по шкале Lund-Mackay ($p < 0,05$).

У 14 (77,8%) из 18 больных отмечено уменьшение выраженности симптомов астмы: значимое улучшение показателя ОФВ₁, улучшение переносимости физической нагрузки, снижение потребности в сальбутамоле или других коротко действующих β_2 -агонистов, улучшение качества сна, работоспособности и эмоционального фона, на протяжении всего периода наблюдения не отмечено обострений астмы. Увеличение показателя АСТ более 20 наблюдалось у 12 (66,7%) из 18 больных, что говорит о достижении контроля над симптомами астмы, причем у всех этих больных был выявлен ХРС с полипами. Отсутствие субъективного и объективного улучшения было зарегистрировано у 1 больной с аспириновой астмой, хотя она полностью соответствовала критериям включения в исследование.

Значительное уменьшение эозинофилии крови было зарегистрировано у всех больных уже после первого введения препарата, низкий уровень эозинофилов сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Такая же закономерность установлена и для уровня ЕСР в крови (см. табл. 2).

В нашем исследовании проведена оценка эффективности применения препарата реслизумаб у больных с тяжелой эозинофильной астмой и коморбидных форм ХРС.

При первичном исследовании наличие ХРС с полипами выявлено у 15 из 18 больных, у 3 больных имелись симптомы эозинофильного ХРС. Изменения околоносовых пазух на СКТ присутствовали в 100% случаев.

При оценке результатов лечения после 6 введений реслизумаба было отмечено как заметное улучшение контроля астмы, так и ослабление выраженности назальных симптомов. Улучшение качества жизни подтверждено результатами опросника SNOT-22, выявившего достоверное ослабление таких симптомов, как ринорея, затруднение носового дыхания, нарушение обоняния, нарушения сна. При наличии полипозного риносинусита у больных с тяжелой эозинофильной астмой получен более выраженный эффект ослабления симптомов астмы от применения реслизумаба, чем у больных без полипов. Аналогичная закономерность отмечена при ретроспективном анализе историй болезни 953 больных, проведенном S.F. Weinstein et al. [19]: у 16% больных исследуемой авторами группы неконтролируемая астма сочеталась с ХРС с полипами, у этих больных получено более существенное улучшение легочных показателей, чем у больных без полипов. Авторы делают вывод, что наличие полипов у больных с эозинофильной астмой позволяет прогнозировать положительный результат при лечении реслизумабом.

Улучшение, наблюдаемое у пациентов с ХРС с полипами и коморбидной астмой, свидетельствует о том, что реслизумаб воздействует на эозинофильное воспаление как нижних, так и верхних дыхательных путей. Результаты нашего клинического

исследования совпадают с выводами более ранних наблюдений [20].

Уменьшение объема полипов при эндоскопическом исследовании полости носа и уменьшение отека слизистой оболочки околоносовых пазух по результатам контрольной СКТ свидетельствуют о возможности обратного развития ремоделирования слизистой оболочки верхних дыхательных путей под влиянием таргетной терапии.

Мы получили клиническое улучшение у 80% больных по симптомам ХРС с полипами и у 77,8% – по астме, хотя все больные соответствовали существующим критериям отбора для проведения лечения реслизумабом [21]. На наш взгляд, для дальнейшего повышения эффективности лечения необходим поиск маркеров воспаления для более целенаправленного подбора биологических препаратов. Изучение цитокинового профиля воспаления выявляет патогенетические особенности различных фенотипов заболевания, однако в большинстве случаев проводится оценка системных показателей [22, 23, 24]. Исследования содержания цитокинов непосредственно в тканях полипов и слизистой оболочки носа позволяют определить значительно большее число эндотипов [5], чем отражено в современной классификации ХРС [5]. В настоящее время подобные исследования выходят за рамки возможностей практического здравоохранения. Дальнейшее изучение применения моноклональных антител должно выявить дополнительные клинические критерии отбора больных с ХРС с полипами для использования биологических препаратов.

Анализ и обобщение эффектов применения существующих биологических препаратов у больных с коморбидными заболеваниями может не только расширить показания к их назначению, но и выявить возможные преимущества при выборе препаратов для лечения различных форм эозинофильных хронических риносинуситов.

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

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample / A.G. Hirsch, W.F. Stewart, A.S. Sundaresan [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72 (2). – P. 274–281.

2. Health-related quality of life and drug treatment satisfaction were low and correlated negatively with symptoms in patients having severe refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Okano, K. Kondo, M. Takeuchi [et al.] // *Allergology Int.* – 2021. – Vol. 70 (3). – P. 370–372.
3. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / C.A. Akdis, C. Bachert, C. Cingi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131(6). – P. 1479–1490.
4. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis / S.H. Cho, D.L. Hamilos, D.H. Han [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1505–1511.
5. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58 (suppl. 29). – P. 1–464.
6. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplass, T.J. Van Zele [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137 (5). – P. 1449–1456.
7. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities / M. Koenecke, L. Klimek, J. Mullol [et al.] // *Allergo J. Int.* – 2018. – Vol. 27 (2). – P. 56–65.
8. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study / C.C. Huang, C.H. Wang, C.H. Fu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (31). – P. 4294.
9. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps / T. Van Zele, G. Holtappels, P. Gevaert [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2014. – Vol. 28 (3). – P. 192–198.
10. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers / P. Santus, M. Saad, G. Damiani [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2019. – Vol. 146. – P. 104296.
11. *Corren, J.* New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma / J. Corren // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7 (5). – P. 1394–1403.
12. *Harada, N.* Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma / N. Harada, J. Ito, K. Takahashi // *Respiratory Investigation*. – 2021. – Vol. 59 (4). – P. 389–396.
13. Влияние реслизумаба на течение хронического риносинусита у больных с эозинофильной астмой / Н.В. Бойко, О.Е. Лодочкина, М.М. Кит [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2021. – Т. 86, № 2. – С. 43–48.
14. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma / P. Gevaert, L. Calus, T. Van Zele [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 31(1) – P. 110–116.
15. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial / C. Bachert, A.R. Sousa, V.J. Lund [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140 (4). – P. 1024–1031.
16. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review / N. Tsetos, J.K. Goudakos, D. Daskalakis [et al.] // *Rhinology*. – 2018. – Vol. 56 (1). – P. 11–21.
17. GINA 2019: a fundamental change in asthma management / H.K. Reddel, J.M. FitzGerald, E.D. Bateman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53. – P. 1901046.
18. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis / P. Gevaert, N. Van Bruaene, T.J. Cattaert [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128(5). – P. 989–995.
19. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / S.F. Weinstein,

- R.K. Katial, P. Bardin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7(2). – P. 589–596.
20. Máspero, J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects / J. Máspero // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2017. – Vol. 11(8). – P. 311–325.
 21. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа / Н.М. Ненасева, С.Н. Авдеев, А.В. Емельянов [и др.] // *Пульмонология.* – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 515–528.
 22. Роль блокатора лейкотриеновых рецепторов в восстановлении носового дыхания у больных полипозным риносинуситом / Т.А. Машкова, А.Б. Мальцев, А.И. Неровный [и др.] // *Вестник оториноларингологии.* – 2017. – Т. 82, № 5. – С. 32–35.
 23. Содержание провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом / Н.В. Бойко, А.С. Ким, И.В. Стагниева [и др.] // *Вестник оториноларингологии.* – 2019. – Т. 84, № 3. – С. 26–31.
 24. Novel therapeutic approaches targeting endotypes of severe airway disease / M. De Filippo, M. Votto, A. Licari [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 1–14.
 11. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019; 7 (5): 1394-1403.
 12. Harada N, Ito J, Takahashi K. Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma. *Respiratory Investigation.* 2021; 59 (4): 389-396.
 13. Boiko NV, Lodochkina OE, Kit MM, et al. Vliyanie reslizumaba na techenie khronicheskogo rinosinusita u bol'nykh s eozinofil'noy astmoy [Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology].* 2021; 86 (2): 43-48.
 14. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (1): 110-116.
 15. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (4): 1024-1031.
 16. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology.* 2018; 56 (1): 11-21.
 17. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA2019: a fundamental change in asthma management. *European Respiratory Journal.* 2019; 53: 1901046.
 18. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (5): 989-995.
 19. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (2): 589-596.
 20. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis.* 2017; 11 (8): 311–325.
 21. Nenasheva NM, Avdeev SN, Emel'yanov AV, et al. Reslizumab v lechenii bol'nykh tyazheloy bronkhial'noy astmoy eozinofil'nogo fenotipa [Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype]. *Pul'monologiya [Pulmonology].* 2017; 27 (4): 515–528.
 22. Mashkova TA, Mal'tsev AB, Nеровny AI, et al. Rol' blokatora leykotrienovykh retseptorov v vosstanovlenii nosovogo dykhaniya u bol'nykh polipoznym rinosinusitom [The role of a leukotriene receptor antagonist in the restoration of the nasal breathing in the patients presenting with polypous rhinosinusitis]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology].* 2017; 82 (5): 32-35.
 23. Boiko NV, Stagnieva IV, Kim AS, et al. Soderzhanie provospalitel'nykh tsitokinov v slyune detey s khronicheskim tonzillitom [Proinflammatory cytokine content in the saliva of children suffering from chronic tonsillitis]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology].* 2019; 84 (3): 26-31.
 24. De Filippo M, Votto M, Licari A, et al. Novel therapeutic approaches targeting endotypes of severe airway disease. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 9: 1-14.

REFERENCES

1. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2017; 72 (2): 274-281.
2. Okano M, Kondo K, Takeuchi M, et al. Health-related quality of life and drug treatment satisfaction were low and correlated negatively with symptoms in patients having severe refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergology Int.* 2021; 70 (3): 370-372.
3. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (6): 1479-1490.
4. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, et al. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 1505-1511.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (sup 29): 1-464.
6. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (5): 1449-1456.
7. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int.* 2018; 27 (2): 56–65.
8. Huang CC, Wang CH, Fu CH, et al. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (31): 4294.
9. Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, et al. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014; 28 (3): 192–198.
10. Santus P, Saad M, Damiani G, et al. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacological Research.* 2019; 146: 104296.