

ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ

УДК 616.211

doi:10.18720/SPVPU/2/id22-269

Андрей Васильевич Раковский
Сабина Шаирбековна Багдаева

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая
больница Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург*

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ДУПИКСЕНТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПОЛИПОЗНЫХ РИНОСИНУСИТОВ

Аннотация. Хронический полипозный риносинусит остается серьезной проблемой для здравоохранения, приводя к снижению качества жизни пациентов и высоким затратам на использование ресурсов для лечения заболевания. Основными методами лечения остаются хирургический и консервативный, включающий местное применение интраназальных глюкокортикостероидов (иГКС) и блокаторов лейкотриеновых рецепторов. В настоящее время появился новый метод лечения хронического полипозного риносинусита – биологическая терапия, воздействующий на патогенетический механизм заболевания и позволяющий добиваться наилучших результатов.

Ключевые слова: дупилумаб (Дупиксент), биологическая терапия, интерлейкин-4, интерлейкин-13, моноклональные антитела, хронический риносинусит, полипы полости носа, полипоз.

Andrey V. Rakovskij

Sabina Sh. Bagdaeva

*Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg*

THE USE OF BIOLOGICAL THERAPY WITH THE DRUG DUPIXENT IN THE TREATMENT OF CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Abstract. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis imparts a significant healthcare challenge, resulting in diminished quality of life for patients and high costs with resource utilization for disease management. The main methods of treatment remain surgical and conservative, including the local use of intranasal glucocorticosteroids (iGCS) and leukotriene receptor blockers (Montelukast). Currently, a new method of treating chronic rhinosinusitis with nasal polyposis has appeared – biological therapy that affects the pathogenetic mechanism of the disease and allows achieving the best results.

Keywords: dupilumab (Dupixent), biologic therapy, IL-4, IL-13, monoclonal antibodies, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, polyposis.

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами.

До настоящего времени ПРС представляет собой очень серьезную нерешенную проблему современной медицины. Это заболевание часто бывает одним из проявлений системной патологии дыхательных путей, и его патогенез тесно связан с патогенезом бронхиальной астмы, с нарушениями обмена арахидоновой кислоты и водно-солевого обмена в организме, в частности с муковисцидозом.

По данным различных авторов в России полипозом носа страдают около 1 млн. 500 тыс. человек, в США этот показатель достигает 30–35 млн. человек. Согласно Европейским рекомендациям

по риносинуситам и назальным полипам (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps — EPOS) 2012 г. [1].

А.С. Лопатин при масштабном обследовании (50000 жителей Москвы) отмечает, что полипоз носа при передней и задней риноскопии был диагностирован у около 1%. По его же данным, пациенты с ПРС составляют 5 % среди обращающихся в ЛОР-кабинеты поликлиник и 4 % среди обращающихся к аллергологу [2].

Носовой полип состоит из поврежденного, иногда метаплазированного эпителия, расположенного на утолщенной базальной мембране, и отечной стромы, содержащей небольшое количество желез и сосудов и практически лишенной нервных окончаний. Строма типичного полипа содержит фибробласты, формирующие опорный каркас, псевдокисты и клеточные элементы, основными из которых являются эозинофилы, расположенные вокруг сосудов, желез и непосредственно под покровным эпителием.

Ключевую роль в патогенезе ПРС играют эозинофилы. Предполагается, что процесс рекрутирования эозинофилов зависит от цитокинов (в частности, интерлейкина-3 и интерлейкина-5), которые могут вызывать эозинофилию, стимулируя пролиферацию эозинофилов в костном мозге и их выход в кровеносное русло, а также ингибируя их апоптоз. Есть основания предполагать, что интерлейкин-5 является ключевым фактором в патогенезе ПРС, индуцирующим процессы хоуминга эозинофилов, их миграции в ткани и дегрануляции.

С распространением новых методов диагностики, таких как компьютерная томография, эндовидеоскопия, количество пациентов, у которых диагностируются латентные полипозные риносинусопатии на доклинической стадии, выросло в разы.

Широкое применение в настоящее время FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery) - наиболее щадящего, с точки зрения физиологии носа и околоносовых пазух метода хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух, не дает гарантии от повторного возникновения ПРС. Рецидивы полипоза носа и околоносовых пазух сводят на нет результаты операции, а повторные хирургические вмешательства становятся более рискованными

из-за возможных осложнений. Таким образом, предпочтительным методом лечения ПРС как на начальном этапе, так и в дальнейшем остается медикаментозная терапия.

Стандартом консервативного лечения ПРС в предыдущие десятилетия стало комплексное применение интраназальных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с блокаторами лейкотриеновых рецепторов (Монтелукастом). До недавнего времени они были единственным средством, способным замедлять рост полипов и удлинять периоды ремиссии при ПРС.

Однако с 2017-го года появился препарат на основе рекомбинантных моноклональных антител, позволяющих блокировать интерлейкины-4,13, в частности Дупилумаб. Применение Дупилумаба (зарегистрированное торговое название Дупиксент) является патогенетическим лечением, действие которого направлено на прекращение развития механизма воспаления второго типа.

Материалы и методы

Критерии [3] по которым производился отбор пациентов на лечение:

- Признаки Т2-воспаления: ЭОЗ в тканях ≥ 10 пзбу или ЭОЗ в крови ≥ 250 , или общий Ig E ≥ 100 ;
- Потребность в системных кортикостероидах или противопоказания для их назначения: ≥ 2 курса в год, или долгосрочное лечение (> 3 месяцев) в низких дозах;
 - Значительное нарушение качества жизни: SNOT-22 ≥ 40 баллов;
 - Существенное ослабление обоняния: anosmia (сумма баллов зависит от метода оценки);
- Сопутствующая бронхиальная астма, требующая регулярной базисной терапии ИГКС.

Для лечения базе хирургического отделения больницы были отобраны 14 пациентов, которые проходили курс лечения в течение года.

В группе пациентов присутствовали 7 мужчин, 7 женщин.

В соответствии с возрастом пациенты распределились:

– 18–44 лет 6 человек,

- 45–59 лет 6 человек,
- 60–74 лет 1 человек.
- 75–89 лет 1 человек.

У 12 пациентов в анамнезе оперативное лечение по поводу полипоза носа и околоносовых пазух.

Лечение проводилось препаратом Дупилумаб (торговое название Дупиксент) в дозировке 300мг подкожно-инициирующая доза, в дальнейшем по 150мг подкожно каждые 2 недели.

Перед госпитализацией амбулаторно пациенты сдавали развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови: АЛТ; АСТ; общий билирубин; глюкоза.

Раз в 2 месяца пациентам повторяли ЭКГ. Через 16 недель и через год от начала лечения выполнялась КТ придаточных пазух носа.

Определение ответа на терапию проводилась по пяти критериям:

- уменьшение размеров полипов носа,
- уменьшение потребности в системных кортикостероидах,
- улучшение качества жизни,
- улучшение обоняния,
- уменьшение влияния сопутствующих заболеваний.

Обсуждение результатов

Динамика состояния пациентов оценивалась через 16 недель от начала терапии, и через год. Во внимание принимались объективные показатели (результаты эндоскопии ЛОР-органов, оценка анализов крови и данных компьютерной томографии), а так же опрос жалоб и сбор анамнеза.

На 2–4 недели от начала терапии препаратом Дупиксент у всех пациентов отмечалось улучшение обонятельной функции и общего самочувствия.

На 16 недели пациенты отметили улучшение обонятельной функции, сокращение использования ингаляторов и системных ГКС, а также сокращение приступов при бронхиальной астме, улучшение носового дыхания, уменьшение отёка полости носа, уменьшение обострений аллергического ринита.

По результатам КТ-ОНП: у 10 человек отмечается положительная динамика, уменьшение отёка (решетчатый лабиринт, верхнечелюстные пазухи, лобная и основная пазухи) и увеличение воздушности околоносовых пазух.

У 2 пациентов по данным КТ-ОНП признаков полипозного риносинусита не выявлено, отмечается пристеночный отек околоносовых пазух.

У 2 пациенток КТ-ОНП без динамики, было рекомендовано продолжить терапию препаратом Дупиксент, клинически отмечали положительную динамику в виде улучшения общего самочувствия, сокращения приступов бронхиальной астмы и использования с ГКС.

Через 1 год от начала терапии препаратом Дупиксент:

- Со стороны хронического полипозного риносинусита клинически отмечается: стойкое сохранение обоняния, улучшение носового дыхания, отсутствие слизисто-гнойных выделений из полости носа, улучшение со стороны аллергического ринита, уменьшение отёка полости носа и полипов полости носа.

- Со стороны бронхиальной астмы отмечается: сокращение использования ингаляторов и системных ГКС, а также приступов при бронхиальной астме, улучшение дыхательной функции общего самочувствия.

При эндоскопическом обследовании уменьшение в объёме полипов носовых ходов. По результатам КТ-ОНП: у 10 человек отмечается положительная динамика, уменьшение отёка (решетчатый лабиринт, верхнечелюстные пазухи, лобная и основная пазухи) и увеличение воздушности околоносовых пазух.

У 2 пациентов по данным КТ-ОНП признаков полипозного риносинусита не выявлено, околоносовые пазухи воздушны.

У 2 пациентов по КТ-ОНП отмечается слабopоложительная динамика, после продолжения терапии.

Выводы

Применение биотерапии Дупиксентом дает наилучшие результаты из всех ранее применявшихся методов лечения, как по качественным, так и по количественным показателям.

Данный вид лечения одинаково хорошо зарекомендовал себя в отношении всех возрастных групп, как у мужчин, так и у женщин, с разными сроками и выраженностью симптомов заболевания.

Побочных эффектов, осложнений от проводимой терапии отмечено не было.

К недостаткам данного препарата следует отнести его высокую стоимость, необходимость хранения при низких температурах, невозможность самостоятельного использования пациентами в домашних условиях, отсутствие утвержденных клинических рекомендаций по применению.

Также остается неясна перспектива применения препарата: на какой срок, и в каком режиме дозирования следует продлять лечение пациентов, вероятность возникновения отдаленных последствий применения биотерапии.

Список литературы:

1. **Рязанцев С. В., Будковая М. А.** Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. Российская ринология. 2017;25(1):54-59.
2. **Лопатин А. С.** Лечение полипозного риносинусита. Медицинский сайт MedLinks.ru 26-01-2003
3. Клинические рекомендации по лечению полипозного риносинусита. Российское общество ринологов. 2022; 3.1: 37.

Сведения об авторах

Раковский Андрей Васильевич, кандидат медицинских наук, врач отоларинголог хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail and_rakovskij@icloud.com

Багдаева Сабина Шаирбековна, врач отоларинголог Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: sabianka@mail.ru

Andrey V. Rakovskij, Candidate of Sciences in Medicine, Otolaryngologist of the Surgical Department of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: and_rakovskij@icloud.com

Sabina Sh. Bagdaeva, Otolaryngologist of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: sabianka@mail.ru