Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 1(91), p. 21–25.

# Lėtinio polipozinio rinosinusito gydymas biologine terapija

**Austėja Voiniušytė**[1]
**Tautvydas Petkus**[1]
**Ieva Eitanavičiūtė**[1, 2]
**Viktorija Kucenko**[1, 2]

**Santrauka**

***Įvadas.*** Tobulėjant sveikatos priežiūros sistemai bei moksliniams tyrimams atsiranda naujos gydymo metodikos. Biologinė terapija yra naujas, tačiau labai perspektyvus gydymo metodas, pradėtas taikyti bronchinei astmai gydyti. Vėlesniuose tyrimuose pastebėjus ligų patogenezių panašumą, biologinė terapija pradėta taikyti ir lėtiniam polipoziniam rinosinusitui gydyti. Lėtinis polipozinis rinosinusitas – tai lėtinė infekcinė alerginė liga, pasireiškianti uždegiminiais, hiperplaziniais nosies gleivinės pakitimais. Šiame straipsnyje apžvelgiamos šiuo metu tiriamos biologinės terapijos, nukreiptos prieš interleukiną 4 ar interleukiną 13, imunoglobuliną E ir interleukiną 5, galimybės gydyti lėtinį polipozinį rinosinusitą.

***Tikslas.*** Aptarti lėtinio polipozinio rinosinusito patologinę fiziologiją bei šiai ligai gydyti skiriamos biologinės terapijos veikimo mechanizmus, jos efektyvumą, pranašumą, palyginti su kitais gydymo metodais.

***Tyrimo metodai.*** Išnagrinėti moksliniai straipsniai, esantys „PubMed“, „Medscape“, „Dovepress“ medicinos duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“.

***Išvada.*** Atlikus literatūros apžvalgą galima daryti išvadą, jog biologinė terapija galėtų pakeisti medicininio gydymo metodiką, kuri tradiciškai rėmėsi nespecifine terapija, praplėsti galimybes gydyti sunkiai kontroliuojamas ligos formas bei pagerinti gyvenimo kokybę pacientams, sergantiems lėtiniu polipoziniu rinosinusitu.

**Reikšminiai žodžiai:** lėtinis polipozinis rinosinusitas, lėtinio polipozinio rinosinusito patologinė fiziologija, biologinė terapija, interleukinai, dupilumabas.

## ĮŽANGA

Lėtinis rinosinusitas yra heterogeninė uždegiminė liga, paveikianti nosies ertmės bei prienosinių ančių gleivinę. Liga tampa lėtine, kai rinosinusitas užsitęsia ilgiau nei 3 mėnesius. Pagrindiniai ligos simptomai yra nosies užgulimas, rinorėja, veido spaudimo jausmas, suprastėjusi uoslė. Lėtinis rinosinusitas yra klasifikuojamas į du fenotipus: lėtinį rinosinusitą su nosies polipoze ir lėtinį rinosinusitą be nosies polipozės [1]. Biologinė terapija – naujas, tačiau labai perspektyvus gydymo metodas, pradėtas taikyti bronchinei astmai gydyti. Vėlesniuose tyrimuose pastebėjus ligų patogenezių panašumą, biologinė terapija pradėta taikyti ir lėtiniam polipoziniam rinosinusitui gydyti.

Lėtiniu polipoziniu rinosinusitu (LPS) serga 1–4 % visos pasaulio populiacijos ir 25–30 % žmonių, sergančių lėtiniu rinosinusitu [2]. Įdomu ir tai, kad pacientai nurodo savo gyvenimo kokybę nukenčiant labiau, nei esant lėtiniam nugaros skausmui, lėtiniam širdies nepakankamumui ar lėtinei obstrukcinei plaučių ligai [1].

[1] *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
*Vilnius University, Faculty of Medicine*
*El. paštas: a.voiniusyte@gmail.com*

[2] *Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Ausų, nosies, gerklės ligų centras*
*Center of Ears, Nose and Throat Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania*

Dabartinis LPS gydymas susideda iš konservatyvų metodų, kurie apima nosies gleivinės valymą druskų tirpalais, gydymą vietiškai veikiančiais aerozoliniais gliukokortikosteroidais, sisteminiais gliukokortikosteroidais, antihistamininiais vaistais ir antibiotikais [3]. Pacientams, kuriems konservatyvus gydymas yra nepakankamai veiksmingas, skiriama chirurginė intervencija – funkcinė endoskopinė ančių operacija (angl. *functional endoscopic sinus surgery*, FESS) [4, 5]. Vis dėlto dėl sudėtingo ligos valdymo, apie 50 % atvejų pasitaikančio ligos atkryčio nepaisant gydymo buvo sukurti nauji gydymo metodai [3, 4].

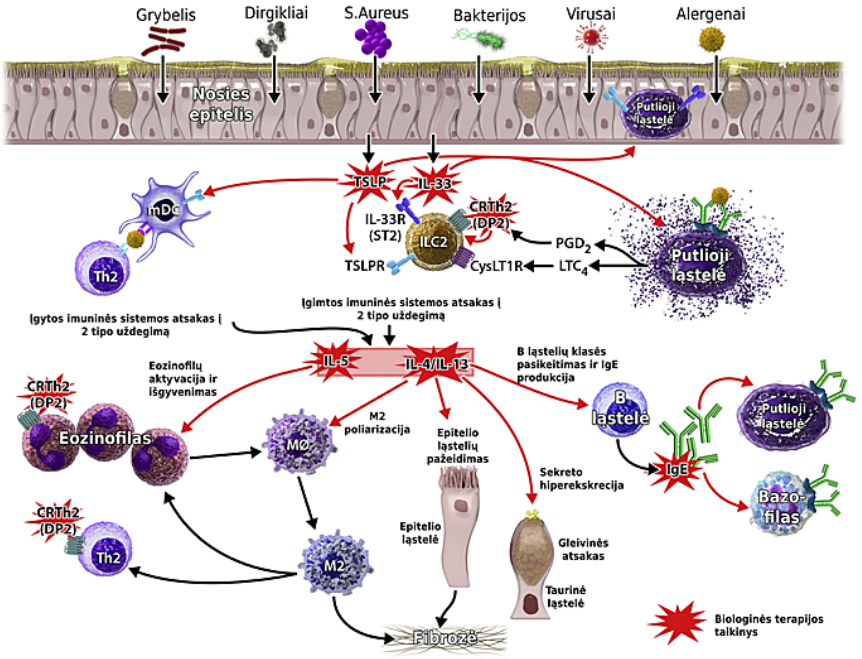
Biologinė terapija LPS gydyti yra labai gerai vertinama naujovė, bet šiuo metu dar nėra plačiai naudojama, kadangi tik vienas iš testuojamų vaistų yra visiškai patvirtintas – dupilumabas. Pagrindinis biologinės terapijos tikslas yra pagerinti LPS paūmėjimų gydymą. Taikant biologinę terapiją tikimasi galutinai išgydyti ligą, taip panaikinant papildomų chirurginių intervencijų būtinumą ar siekiant išvengti gydymo didelėmis ir (ar) ilgos trukmės kortikosteroidų dozėmis, kurios didina šalutinių poveikių riziką [6].

## DARBO TIKSLAS

Aptarti lėtinio polipozinio rinosinusito patologinę fiziologiją bei šiai ligai gydyti skirtos biologinės terapijos veikimo mechanizmus, jos efektyvumą, pranašumą, palyginti su kitais gydymo metodais.

## DARBO METODIKA

Tinkamos literatūros paieška atlikta „PubMed“, „Medscape“, „Dovepress“ medicinos duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“. Detalesnei analizei atrinkti literatūros šaltiniai, publikuoti nuo 2016 m. iki 2021 m. Literatūra atrinkta atsižvelgiant į publikacijų prieinamumą, jų senumo intervalą ir turinį – nagrinėti straipsniai apie lėtinio polipozinio rinosinusito patologinę fiziologiją, gydymą biologinės terapijos preparatais, jų veikimo principą ir veiksmingumą.




1 pav. **Lėtinio polipozinio rinosinusito patologinė fiziologija** [1]
TSLP – skydliaukės stromos limfopoetinas (angl. *thymic stromal lymphopoietin*), TSLPR – skydliaukės stromos limfopoetino receptorius, IL-33 – interleukinas 33, IL-33R (ST2) – interleukino 3 receptorius, CRTh2 (DP2) – prostaglandino D2 receptorius, LT1R – leukotrieno 1 receptorius, PGD2 – prostaglandinas D2, LTC4 – leukotrienas C4, ILC2 – 2 tipo įgimtos limfoidinės ląstelės, mDC – mieloidinės dendritinės ląstelės, Th2 – T helperis 2, IL-5 – interleukinas 5, IL-4 – interleukinas 4, IL13 – interleukinas 13, M2 – makrofagai, IgE – imunoglobulinas E
Fig. 1. **Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis** [1]

## LITERATŪROS APŽVALGA

### Lėtinio polipozinio rinosinusito patologinė fiziologija

Norint tikslingai taikyti biologinę terapiją LPS gydyti, svarbu suprasti ligos patologinę fiziologiją. Šiuo metu mokslinėje literatūroje yra aprašyti trys skirtingi uždegimo tipai:

- Pirmam tipui būdingas neutrofilinis uždegimas, T helperiai 1 (Th1) ir jų skatinantis interleukinas 2 (IL-2), interferonas ir naviko nekrozės faktorius (TNF- ).
- Antram tipui būdingas eozinofilinis uždegimas, Th2 ląstelės, jų skatinantys interleukinai IL-4, IL-5, IL-10 ir IL-13.
- Trečiam tipui būdinga audinių fibrozė, Th17 ląstelės, jų skatinantys interleukinai IL-6, IL-17, IL-22 ir TNF- .

LPS dažniausiai yra siejamas su antro tipo uždegimu bei padidėjusiu uždegiminių faktorių IL-4, IL-13, IL-5 ir IgE kiekiu [3].

Nors tikslus polipų vystymosi mechanizmas nėra aiškus, uždegiminiai jų audinio pokyčiai yra aprašyti pla-

Lentelė. **Tiriami prekyboje esantys biologiniai agentai lėtiniam polipoziniam rinosinusitui gydyti** [6]
Table. **Commercially available biological agents under investigation for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis** [6]

| Pavadinimas | Taikinys | KT statusas LPS gydymui | Dozė |
|---|---|---|---|
| Dupilumabas | IL-4 subvienetas | Patvirtintas | 300 mg SK kas 2 sav. |
| Omalizumabas | IgE | III fazė | 150 mg/300 mg kas 4 sav. |
| Mepolizumabas | IL-5 | III fazė | 100 mg SK kas 4 sav. |
| Reslizumabas | IL-5 | Nežinomas | 3 mg/kg IV kas 4 sav. |
| Benralizumabas | IL-5 receptorius | III fazė | 30 mg SK kas 4 sav. ×3, vėliau kas 8 sav. |

KT – klinikiniai tyrimai, LPS – lėtinis polipozinis sinusitas, IL-4 – interleukinas 4, IL-5 – interleukinas 5, IgE – imunoglobulinas E, SK – subkutaninės injekcijos, IV – intraveninės injekcijos

čiai. Polipus dengia daugiasluoksnis virpamasis epitelis, jie sudaryti iš puraus edemiško jungiamojo audinio, plazminių bei uždegiminių ląstelių, liaukų ir kapiliarų [7]. Dėl įkvėptų aplinkoje esančių patogenų, alergenų ir kitų dirgiklių yra pažeidžiamas nosies gleivinės epitelis. Nosies gleivinės audinyje vyksta taurinių ląstelių hiperplazija, fibrino depozicija, daugėja plazminių ląstelių, T limfocitų, putliųjų ląstelių, neutrofilų, monocitų bei fibroblastų, sumažėja T supresorių. Uždegimo vietoje išsiskiria padidėję kiekiai interleukinų IL-5 (pagrindinis eozinofilų aktyvatorius), IL-4, IL-13 (atsakingas už eozinofilų chemotaksį ir judėjimą polipų audinyje), kurie, kaip manoma, provokuoja LPS vystymąsi, nes sutrikdo epitelio barjero vientisumą, skatina gleivinės liaukų hiperplaziją bei gleivių hipersekreciją [4]. Be to, adhezijos molekulių, esančių ant eozinofilų, ir kraujagyslių endotelio ląstelių sąveika lemia eozinofilų ekstravazaciją į polipus. Apibendrinant pasakytina, kad dėl infekcinių patogenų, alergenų nosies bei prienosinių ančių gleivinėje progresuoja daugiaveiksnė disfunkcija, dėl kurios vystosi imuninės sistemos sutrikimas ir nuolatinis uždegimas, pasireiškiantis polipozės fenotipu [3, 8, 9].

Šiuo metu yra tiriamos biologinės terapijos, nukreiptos prieš IL-4/IL13, IgE ir IL-5, galimybės gydyti LPS (1 pav.).

## Lėtinio polipozinio rinosinusito gydymas biologine terapija

Šiuo metu lėtinio polipozinio rinosinusito gydymui tiriami šie prekyboje esantys biologiniai agentai (lentelė).

### Taikinys – IgE, preparatas – omalizumabas (XOLAIR, Genentech ir Novartis)

Imunoglobulinas E (IgE) yra uždegiminis mediatorius, atsakingas už putliųjų ląstelių aktyvaciją. IgE produkuoja plazminės ląstelės ir stimuliuoja interleukinai IL-4 ir IL-13, kuriuos išskiria Th2 ląstelės. Kai CD40 ligandas, ekspresuojamas Th2 ląstelėse, susilieja su CD40, ekspresuojamu B ląstelėse, ši sąveika lemia B ląstelių virtimą plazminėmis ląstelėmis, kurios gamina ir atpalaiduoja alergenui specifišką IgE. Tuomet IgE jungiasi prie didelio jautrumo receptorių ant kamieninių ląstelių ir bazofilų, išsiskiria histaminas ir padidėja leukotrienų bei prostaglandinų gamyba – vyksta uždegimas nosies polipo audinyje. Taip pat yra įrodymų dėl *Staphylococcus aureus* superantigeno sukeliamo mechanizmo, kai susidaro polikloninis IgE ir padidėja eozinofilinis uždegimas nosies polipozinės gleivinės audinyje. Taigi manoma, jog IgE yra efektyvus terapinės intervencijos taikinys sergant LPS [4].

Omalizumabas yra monokloninis IgE antikūnas, kuris jungiasi prie laisvo IgE ir neleidžia jam prisijungti prie putliųjų ląstelių Fc RI didelio afiniteto IgE ir CD23 receptorių. Dabar omalizumabas skiriamas silpnai arba nekontroliuojamai vidutinio sunkumo ir sunkiai persistentinei astmai gydyti. Tyrime, kurį atliko Gevaert ir kt., nustatyta, kad atlikus 4–8 omalizumabo dozių subkutanines injekcijas, endoskopinis tyrimas rodo labai sumažėjusį polipų dydį bei gaunami mažesni kompiuterinės tomografijos (KT) Lundo-Mackay skalės balai. Lundo-Mackay skalė yra naudojama lėtinio rinosinusito radiologiniam vertinimui. Balais vertinamas kiekvienas antis – 0 balų (pakitimo nėra), 1 balas (dalinė opacifikacija) ir 2 balai (visiška opacifikacija) [10]. Įdomu tai, kad viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų ligų simptomų pagerėjimas po gydymo anti-IgE buvo pastebėtas nepriklausomai nuo IgE koncentracijos kraujo serume. Šie duomenys patvirtina, jog vietinio gleivinės IgE gamyba viršutiniuose kvėpavimo takuose dalyvauja nosies polipų patogenezėje, ir leidžia manyti, kad gydymas omalizumabu gali būti rezultatyvus tiek alerginio, tiek nealerginio LPS atveju [3, 4, 6, 11]. Šiuo metu atliekami omalizumabo trečios fazės klinikiniai tyrimai ir jo taikymas LPS gydyti vis dar svarstomas.

### Taikinys – IL-5, preparatai – mepolizumabas (NUCALA, GSK), reslizumabas (CINQAIR, Teva), benralizumabas (FASENRA, AstraZeneca)

IL-5 yra uždegimą slopinantis 2 tipo citokinas, kuris dalyvauja vykstant eozinofilų brendimui ir ekspresijai, B limfocitų augimui ir diferenciacijai [4, 6]. Mepolizumabas ir reslizumabas yra IL-5 monokloniniai antikūnai, kurie prisijungia prie IL-5 ir jį inhibuoja, taip sumažindami eozinofilų gamybą, o benralizumabas yra nukreiptas prieš IL-5 receptorius [4].

**Mepolizumabas.** Mepolizumabas veikia kaip IL-5 antagonistas, prisijungdamas prie IL-5 ir neleisdamas jam jungtis prie IL-5 receptorių subvienetų. Mepolizumabas šiuo metu yra skiriamas kaip papildoma palaikomoji terapija pacientams, sergantiems prastai kontroliuojama ar nekontroliuojama sunkia eozinofilinio fenotipo astma, vaikams nuo 6 metų ir vyresniems bei suaugusiems pacientams, sergantiems eozinofiline granulomatoze ir poliangitu [6]. Gevaert ir kt. 2011 m. ištyrė sunkios nosies polipozės gydymo mepolizumabu poveikį. Šioje klinikinėje apžvalgoje 30 pacientų, kuriems buvo sunki nosies polipozė, atspari gydymui gliukokortikosteroidais, gavo dvi vienkartines intravenines mepolizumabo injekcijas 4 savaičių intervalu. Tyrimas patvirtino reikšmingą nosies polipų sumažėjimą 60 % pacientų, kompiuterinės tomografijos rezultatų pagerėjimą ir eozinofilų kiekio kraujyje sumažėjimą [4]. Šiuo metu sprendžiama dėl LPS gydymo mepolizumabu, vykdomi III fazės klinikiniai tyrimai, tačiau jų rezultatai dar nepaskelbti. Mažesnis II fazės tyrimas parodė reikšmingą polipų dydžio bei eozinofilų kiekio kraujyje sumažėjimą, tačiau simptominio pagerėjimo šis vaistas nesukėlė [6].

**Reslizumabas.** Šis preparatas taip pat veikia kaip IL-5 antagonistas. Reslizumabas šiuo metu skiriamas papildomam palaikomajam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems lengva ar nekontroliuojama sunkia eozinofilinio fenotipo bronchine astma [6]. Gevaert ir kt. buvo pirmieji, kurie įvertino anti-IL-5 gydymą pacientams, sergantiems LPS, ir atsaką į biologinę terapiją. Autoriai nustatė, kad viena reslizumabo injekcija yra gerai toleruojama ir kad eozinofilų koncentracija tiek kraujo serume, tiek nosies išskyrose sumažėja ir išlieka sumažėjusi 8 savaites po gydymo [4]. Kontrolinio tyrimo, kuriame dalyvavo aštuoni LPS sergantys pacientai, gydomi vienkartine 1 ml/kg reslizumabo doze, rezultatai parodė nosies polipų sumažėjimą. Šiuo metu yra atliekami III fazės klinikiniai reslizumabo tyrimai, tačiau jokie rezultatai ar duomenys kol kas yra neprieinami [6].

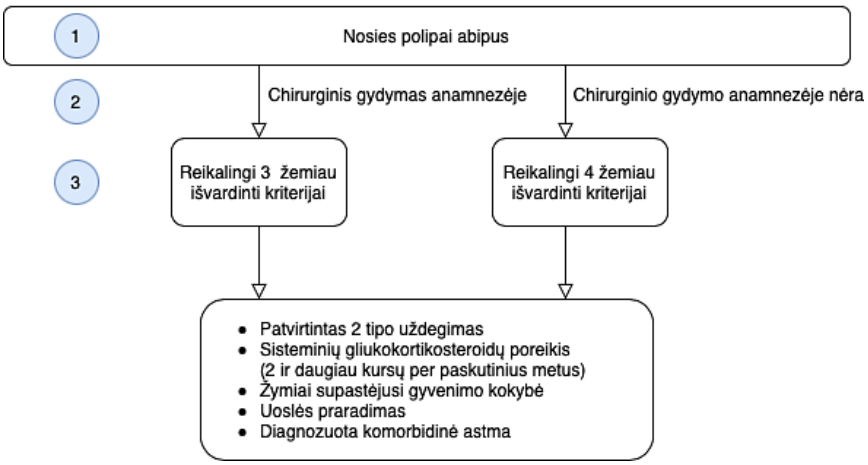
**Benralizumabas.** Benralizumabas skiriasi nuo ankstesnių IL-5 antagonistų, nes jungiasi prie IL-5 receptorių. Užuot tiesiogiai neutralizavęs laisvo IL-5 kiekį serume, benralizumabas yra afukozilintas monokloninis antikūnas, nukreiptas į IL-5 receptorių, esantį ant eozinofilų, bazofilų ir atitinkamų jų pirmtakų, todėl prisijungęs prie IL-5 receptorių gali sukelti nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą ir apoptozę. Benralizumabas šiuo metu yra skiriamas kaip papildoma palaikomoji terapija 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems blogai kontroliuo-

jama ar nekontroliuojama sunkia eozinofilinio fenotipo bronchine astma [3, 6]. Laviolette ir kt. atliko atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamą I fazės tyrimą su benralizumabu pacientams, sergantiems eozinofilinio fenotipo astma. Šio klinikinio tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems buvo suleista viena veninė benralizumabo dozė arba trys mėnesinės poodinės benralizumabo dozės, sumažėjo eozinofilų skaičius kvėpavimo takų gleivinėje, skrepliuose, kaulų čiulpuose ir periferiniame kraujyje, palyginti su kontrolinėmis grupėmis. Be to, pavartojus benralizumabo, sumažėjo bazofilų kiekis kraujyje [3]. Šiuo metu atliekami III fazės klinikiniai benralizumabo tyrimai, šio preparato taikymo galimybės LPS gydyti vis dar svarstomos.

### Taikinys – IL4/IL-13, preparatas – dupilumabas (DUPIXENT, Sanofi ir Regeneron)

IL-4 yra atsakingas už T limfocitų diferenciaciją į Th2 ir B limfocitų virtimą į IgE gaminančias plazmos ląsteles. IL-13 reguliuoja įvairius imuninius procesus – IgE sintezę, gleivinės hipersekreciją ir fibrozę. Tiek IL-4, tiek IL-13 yra svarbūs citokinai, skatinantys Th2 ląstelių diferenciaciją, aktyvinantys 2 tipo uždegiminį atsaką, taip pat moduliuojantys kvėpavimo takų persitvarkymą dėl padidėjusios gleivių sekrecijos [3, 4].

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas prieš IL-4 receptorių subvienetą (tai bendras IL-4 ir IL-13 receptorių subvienetas). Įrodyta, kad dupilumabas yra veiksmingas gydant astmą ir atopinį dermatitą, abiejų tipų Th2 ląstelių sukeltas ligas. Bachert ir kt. pirmieji ištyrė dupilumabo poveikį sergant LPS. Tyrime dalyvavo 60 pacientų, kurių abipusis nosies polipų skalės balas (angl. *Nasal Polyps Score*, NPS) buvo ne mažesnis nei 5. Po 4 savaičių mometazono furoato nosies purškalo vartojimo pacientai 16 savaičių buvo gydomi subkutaninėmis dupilumabo injekcijomis (600 mg įsotinamoji dozė, vėliau 300 mg per savaitę; n = 30) arba placebu (n = 30). Gydomų pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe, reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė (angl. *The 22-item Sinonasal Outcome Test*, SNOT-22), uoslė, nosies užgulimas, NPS ir astmos kontrolė. Jokio reikšmingo nepageidaujamo poveikio nepastebėta [1]. Taip pat jau baigti du dupilumabo III fazės klinikiniai tyrimai (SINUS-24 ir SINUS-52), kurių rezultatai parodė, jog pacientams, gavusiems gydymą dupilumabu, per 24 savaites labai pagerėjo NPS balas (2,06), sumažėjo nosies užgulimas (0,89), pagerėjo SNOT-22 (21, 12) ir sumažėjo sisteminių geriamųjų kortikosteroidų vartojimo poreikis nosies polipozės operacijai [6].




2 pav. **Biologinės terapijos taikymo lėtiniam polipoziniam rinosinusitui gydyti indikacijos** [12]
Fig. 2. **Biological therapy indications for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis** [12]

Dupilumabas vartojamas papildomam palaikomajam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems nepakankamai kontroliuojamu LPS, taip pat 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, nekontroliuojama vidutinio sunkumo ar sunkia eozinofilinio fenotipo astma ir nuo geriamųjų kortikosteroidų priklausoma astma. Šiuo metu dupilumabas yra vienintelis patvirtintas biologinės terapijos preparatas suaugusiųjų LPS gydyti (patvirtintas 2019 m. birželį) [4, 6].

Europos alergijos ir kvėpavimo takų ligų tyrimų ir švietimo forumas (EUFOREA) pateikė biologinės terapijos taikymo LPS gydyti indikacijų schemą (2 pav.) [12].

## DISKUSIJA

Naujausių tyrimų duomenimis, biologinės terapijos šalutinių poveikių dažnis yra nedidelis, vaistai toleruojami gerai. Ankstyvųjų tyrimų nustatyti dažniausiai pasitaikę nepageidaujami reiškiniai buvo nazofaringitas, galvos skausmas, retos alerginės reakcijos. Neseniai atlikta vidutinio sunkumo ir sunkios egzemos gydymo dupilumabu metaanalizė parodė, kad labiausiai paplitęs nepageidaujamas reiškinys buvo konjunktyvitas, pasireiškęs 8 % pacientų, o dupilumabo patekimo į rinką analizėje konjunktyvitas pasireiškė 38 % pacientų [13, 14]. Kiti dupilumabo tyrimai parodė, kad keliems pacientams išsivystė eozinofilinė granulomatozė su poliangitu (*Churg-Strauss* sindromas) ar eozinofilija, tačiau šių tyrimų nepakanka dupilumabo ir šių šalutinių reakcijų ryšiui įrodyti. Tiriant biologinius preparatus pastebėta, jog pacientams, kuriems buvo taikyta biologinė terapija, padidėjo piktybinių navikų atsiradimo rizika. Ankstyvuosiuose omalizumabo veiksmingumo tyrimuose nustatytas nedidelis piktybinių navikų dažnio padidėjimas tiriamosiose grupėse, palyginti su kontrolinėmis. Anksčiau minėtame dupilumabo patekimo į rinką tyrime buvo vienas odos T ląstelių limfomos atvejis [5], o štai omalizumabo patekimo į rinką analizėje nenustatyta jokios piktybinių navikų padidėjimo rizikos, tačiau pastebėta didesnė trombinės embolijos reiškinių tikimybė vaistą vartojantiems pacientams [15]. Bet kokiems biologinės terapijos šalutiniams poveikiams patvirtinti reikia atlikti tolesnius šių vaistų tyrimus.

## IŠVADOS

Pacientų, sergančių lėtiniu rinosinusitu su nosies polipoze, gydymas ir priežiūra išlieka dideliu medicinos iššūkiu, nepaisant šiuolaikinio medikamentinio gydymo ir atliekamų chirurginių intervencijų. Biologinė terapija buvo pradėta taikyti bronchinei astmai gydyti, tačiau remiantis naujausiais moksliniais tyrimais šis metodas jau sėkmingai taikomas ir LPS gydyti.

Biologinė LPS terapija dar nėra kompensuojama. Toks gydymas yra skiriamas tik esant sunkiai kontro-

liuojamiems bronchinės astmos paūmėjimams ar siekiant sumažinti gliukokortikosteroidų vartojimą jauniems pacientams.

Tyrimai parodė, jog monokloninių antikūnų naudojimas uždegimo keliams slopinti yra perspektyvus gydymo metodas, kuris remiasi biologinių žymenų terapija. Šiuo metu vienintelis biologinės terapijos preparatas, patvirtintas LPS gydyti, yra dupilumabas. Nors daugybė mokslinių tyrimų patvirtino dupilumabo veiksmingumą, vis dar nėra aišku, kuriems pacientams vaistas turės didžiausią klinikinę reikšmę. Be to, biologinė terapija yra labai brangi, palyginti su kitais LPS gydymo metodais – medikamentais ar funkcine endoskopine ančių operacija. Vis dėlto biologinė terapija galėtų pakeisti LPS medicininio gydymo taktiką, kuri tradiciškai remiasi nespecifine terapija, praplėsti gydymo galimybes ir pagerinti šių pacientų gyvenimo kokybę. ◆

Gauta: 2021 11 17
Priimta spaudai: 2022 03 30

**Summary**

## BIOLOGICS IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPOSIS

**Austėja Voiniušytė, Tautvydas Petkus, Ieva Eitanavičiūtė, Viktorija Kucenko**

***Background.*** With the development of health care system and scientific research, new treatment methods have emerged. Biological therapy is a new but very promising treatment method introduced for the treatment of bronchial asthma. In subsequent studies, due to the observed similarity in the pathogenesis of both diseases, biological therapy has been introduced for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis is a chronic infectious allergic disease, characterized by inflammatory and hyperplastic changes in the nasal mucosa. This article presents the possibilities of biologic therapy, directed against interleukin 4 or interleukin 13, immunoglobulin E and interleukin 5, in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.

***Objectives.*** To discuss the pathologic physiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and the mechanisms of action of biological therapy, its effectiveness, and advantages in comparison with other treatment methods.

***Methods.*** Scientific articles in PubMed, Medscape, Dovepress medical databases and the specialized information search engine Google Scholar were examined.

***Conclusions.*** Literature review suggests that biological therapy could replace medical treatments that have traditionally relied on non-specific therapies, expand treatment options for difficult-to-control forms of the disease, and improve quality of life for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, pathologic physiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, biological therapy, interleukins, dupilumab.

**LITERATŪRA**

1. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020; 124(4): 326–32.
2. Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Thomas K, Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Curr Med Res Opin 2020; 36(11): 1897–911.
3. Kim C, Han J, Wu T, Bachert C, Fokkens W, Hellings P, et al. Role of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: state of the art review. Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 164(1): 57–66.
4. Brown WC, Senior B. A critical look at the efficacy and costs of biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Curr Allergy Asthma Rep 2020; 20(6): 16.
5. Lam K, Kern RC, Luong A. Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis? Int Forum Allergy Rhinol 2016; 6(9): 935–42.
6. Franzese CB. The role of biologics in the treatment of nasal polyps. Immunol Allergy Clin North Am 2020; 40(2): 295–302.
7. Pernick N. Nasal polyps-inflammatory. PathologyOutlines.com website. Internetinė prieiga: https://www.pathologyoutlines.com/topic/nasalpolypinflammatory.html [žiūrėta 2021-11-17].
8. Morse JC, Miller C, Senior B. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in the era of biologics. J Asthma Allergy 2021; 14: 873–82.
9. Brook I. Chronic sinusitis. Background, anatomy, pathophysiology. Internetinė prieiga: https://emedicine.medscape.com/article/232791-overview [žiūrėta 2021-10-17].
10. Glick Y, St-Amant M. Lund-Mackay score. Reference article, Radiopaedia.org. Internetinė prieiga: https://doi.org/10.53347/rID-51934 [žiūrėta 2021-10-17].
11. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2017; 126(11): 739–47.
12. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy 2019; 74(12): 2312–9.
13. Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis. Int Immunopharmacol 2018; 54: 303–10.
14. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. J Am Acad Dermatol 2019; 81(1): 143–51.
15. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szefler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(5): 1489–95.e5.