



Бойко Н.В.¹✉, Стагниева И.В.¹, Лодочкина О.Е.¹, Курбатова Н.В.²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Длительное лечение дупилумабом хронического риносинусита с полипами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бойко Н.В., Стагниева И.В. – концепция и дизайн исследования; Лодочкина О.Е. – сбор материала; Курбатова Н.В. – статистическая обработка материала; Бойко Н.В., Стагниева И.В., Курбатова Н.В. – написание текста; Бойко Н.В. – редактирование.

Подана: 19.01.2024

Принята: 04.03.2024

Контакты: nvboiko@gmail.com

Резюме

Введение. Лечение хронического риносинусита с полипами (ХРСсП) – одна из самых актуальных проблем ринологии, особенно при тяжелом неконтролируемом течении заболевания. Биологическая терапия дает новые возможности для улучшения контроля заболевания и избавления пациентов от необходимости применения системных кортикостероидов и повторных хирургических вмешательств.

Цель. Изучить критерии эффективности дупилумаба у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами и коморбидной астмой.

Материалы и методы. 10 пациентов с ХРСсП и коморбидной астмой получали лечение дупилумабом в течение 24 недель. Комплексное исследование, включающее заполнение пациентами опросников SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test-22) и анкеты по контролю симптомов астмы АСТ (Asthma Control Test), эндоскопическое исследование полости носа, спиральную компьютерную томографию (СКТ) околоносовых пазух, определение уровня системной эозинофилии и содержания общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови, было проведено перед началом и после 24 недель лечения дупилумабом.

Результаты. У всех пациентов, проходивших курс лечения дупилумабом, по истечении 24 недель отмечено уменьшение выраженности клинических признаков как ХРСсП, так и коморбидной астмы. Это подтверждается достоверным уменьшением показателей SNOT-22, шкалы Lund – Mackay, содержания общего IgE в сыворотке крови и увеличением показателя АСТ.

Заключение. Маркерами эффективности лечения пациентов с хроническим риносинуситом с полипами и коморбидной астмой могут быть изменения на СКТ околоносовых пазух, характеризующиеся по шкале Lund – Mackay, содержание общего IgE в сыворотке крови и динамика SNOT-22 и АСТ.

Ключевые слова: хронический риносинусит с полипами, астма, дупилумаб, показателя, критерии эффективности

Natalia V. Boiko¹ ✉, Irina V. Stagnieva¹, Olga E. Lodochkina¹, Natalia V. Kurbatova²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Long-Term Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps with Dupilumab

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Natalia V. Boiko, Irina V. Stagnieva – study concept and design; Olga E. Lodochkina – material collecting; Natalia V. Kurbatova – material statistical processing; Natalia V. Boiko, Irina V. Stagnieva, Natalia V. Kurbatova – text writing; Natalia V. Boiko – editing.

Submitted: 19.01.2024

Accepted: 04.03.2024

Contacts: nvboiko@gmail.com

Abstract

Introduction. Managing chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is one of the most urgent challenges of rhinology, especially in severe uncontrolled course of the disease. Biological therapies offer new opportunities for improving the disease management and relieving patients from the need for systemic corticosteroids and repeated sinus surgeries.

Purpose. To study dupilumab efficacy criteria in patients with CRSwNP and comorbid asthma.

Materials and methods. 10 patients with CRSwNP and comorbid asthma were treated with dupilumab for 24 weeks. SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test-22), Asthma Control Test (ACT), endoscopic total polyp score (TPS), the Lund – Mackay score were applied, systemic eosinophilia and total serum immunoglobulin E (IgE) level were measured before and after 24 weeks of treatment with dupilumab.

Results. All patients treated with dupilumab demonstrated a decrease in the severity of clinical signs of both CRSwNP and comorbid asthma by the end of 24 weeks of therapy. This is confirmed by a significant decrease in SNOT-22, Lund – Mackay score, and total IgE in blood serum, and by an increase in ACT.

Conclusion. The Lund – Mackay score, total IgE in the blood serum, and SNOT-22 and ACT trends may be considered as possible dupilumab efficiency markers in patients with CRSwNP and comorbid asthma.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, dupilumab, indications, efficiency criteria

■ ВВЕДЕНИЕ

Лечение хронического риносинусита с полипами (ХРСсП) – одна из самых актуальных проблем современной ринологии. Эта форма составляет 25–30% воспалительных заболеваний околоносовых пазух [1] и в большинстве случаев будет проявлением Th2-зависимого воспаления. Th2-тип воспаления ассоциирован с тяжелым течением заболевания, коморбидной астмой, высоким процентом рецидивов после хирургического лечения, значительным снижением качества жизни [2, 3] и

характеризуется как эозинофильное воспаление дыхательных путей, связанное с цитокинами IL-4, IL-5 и/или IL-13 и общим и/или локальным IgE [4, 5].

Для определения тяжести течения заболевания и степени выраженности изменений слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух существует несколько шкал и методик.

Для количественной характеристики тяжести симптомов ХРСсП используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ), где 0 обозначает отсутствие жалоб, а 10 – крайнюю степень их выраженности. Эндоскопическое исследование позволяет провести стратификацию размеров полипов по величине общего индекса полипов – TPS (total polyp score) от 0 до 8, где 0 обозначает отсутствие полипов, а 8 – obturацию обеих половин носа. Течение заболевания считают тяжелым при $TPS \geq 4$ и персистенции симптомов независимо от проводимого лечения [1]. Шкала Lund – Mackay дает количественные характеристики состояния околоносовых пазух и остиомеатального комплекса при проведении СКТ. Качество жизни оценивают по результатам опросника SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test-22), при этом результат >30 баллов указывает на тяжелое течение заболевания [1].

Неконтролируемое течение ХРСсП определяется как персистенция или рецидивы симптомов заболевания у пациентов, получающих длительное лечение интраназальными кортикостероидами или получивших не менее 1 курса системной кортикостероидной терапии в течение предшествующих 2 лет [3]. Тяжелое неконтролируемое течение заболевания наблюдается у 14–24% пациентов с ХРСсП [6].

Новым направлением в лечении наиболее тяжелых пациентов с ХРСсП при неконтролируемом течении заболевания является применение биологических препаратов [7, 8]. Биологические препараты точечно воздействуют на различные патогенетические факторы Th2-зависимого воспаления: интерлейкины IL-4, IL-13, IL-5, а также IgE. Среди множества биологических препаратов для лечения ПРС в настоящее время одобрены 3: дупилумаб, меполизумаб и омализумаб.

Дупилумаб был первым препаратом, официально рекомендованным для лечения ХРСсП, хотя ранее он с успехом применялся для лечения атопического дерматита и астмы [9, 10]. Эффективность дупилумаба была изучена в 2 международных мультицентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52, проведенных в 67 и 117 центрах соответственно [11]. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие двусторонних полипов несмотря на проводимое лечение в виде интраназальных или системных кортикостероидов и риносинусохирургических вмешательств. В исследовании SINUS-24 приняли участие 276 пациентов с тяжелым течением ХРСсП, с наличием коморбидной астмы, в том числе аспириноиндуцированной, и без нее, из которых 133 пациента получали дупилумаб в дозе 300 мг подкожно каждые 2 недели в течение 24 недель, остальные получали плацебо. В исследовании SINUS-52 пациенты были разделены на 3 подгруппы: 150 человек получали дупилумаб в дозе 30 мг каждые 2 недели, 145 человек – 300 мг каждые 2 недели на протяжении 24 недель, затем каждые 4 недели до 52 недель лечения, 153 человека – плацебо. Во всех сравниваемых группах получены достоверные различия, характеризующие уменьшение размеров полипов, изменений на СКТ околоносовых пазух и выраженности клинических симптомов у пациентов, получавших дупилумаб.

В дальнейшем было опубликовано еще несколько мультицентровых исследований [12, 13], показавших, что дупилумаб обеспечивает хороший терапевтический эффект независимо от количества предшествующих хирургических вмешательств, позволяет снизить потребность в системной кортикостероидной терапии и ревизионной хирургии.

В то же время многие авторы [14–16] отмечают, что вопросы применения биологических препаратов в предоперационном периоде, после хирургического вмешательства или, как альтернатива последнему, прогнозирования эффекта у конкретного пациента, идентификации маркеров эффективности требуют дальнейшего изучения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить критерии эффективности дупилумаба у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами и коморбидной астмой.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали 10 пациентов с ХРСсП и коморбидной астмой в возрасте от 28 до 69 лет, длительно получавших дупилумаб.

Отбор пациентов для биологической терапии проведен согласно критериям международного консенсуса EUFOREA [15]: возраст старше 18 лет, наличие маркеров Th2-зависимого воспаления, хронического риносинусита с полипами и коморбидной астмы, потребность в системной кортикостероидной терапии на протяжении последних 2 лет, значительное ухудшение качества жизни, существенное снижение обоняния.

Комплексное исследование, включающее заполнение пациентами опросников SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test-22) и анкеты по контролю симптомов астмы АСТ (Asthma Control Test), эндоскопическое исследование полости носа, спиральную компьютерную томографию (СКТ) околоносовых пазух, определение уровня системной эозинофилии и содержания общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови, было проведено перед началом и после 24 недель лечения дупилумабом.

Результаты исследования обрабатывали с помощью статистического модуля пакета MatLab с использованием критериев Колмогорова – Смирнова для оценки нормальности распределения, Стьюдента – для оценки эффекта воздействия на показатели выборки, а также гистограммы абсолютных частот для визуализации выборочных распределений [17].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, включенные в исследование, страдали тяжелой эозинофильной астмой, причем у 5 из них присутствовала непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов. 7 пациентов ранее подвергались хирургическому лечению по поводу ХРСсП от 2 до 6 раз. Результаты анализа данных SNOT-22 и АСТ позволили характеризовать течение ХРСсП и астмы как тяжелое (табл. 1).

Перед началом лечения дупилумабом произведен осмотр полости носа с помощью эндоскопа. Полипы в полости носа обнаружены у всех пациентов, индекс TPS составил от 2 до 8. На СКТ околоносовых пазух обнаружены изменения всех пазух в оценке по шкале Lund – Mackay от 12 до 24.

Дупилумаб вводили подкожно в дозе 300 мг каждые 2 недели в течение 24 недель. Помимо этого, все пациенты продолжали базисную терапию, которую они получали до начала применения биологических препаратов (мометазона фуроат интраназально, противоастматические базисные препараты).

Анализ результатов исследования пациентов проведен с помощью критерия Стьюдента (t-критерия) для зависимых (парных) выборок, т. е. в процессе анализа рассматриваются разности показателей. В рамках критерия проверяется нулевая гипотеза, которая формулирует отсутствие эффекта. Статистическая модель этого критерия требует прежде убедиться в нормальности распределения изучаемой разности. Свойство нормальности выборки инвариантно относительно линейных преобразований, поэтому мы воспользовались стандартизацией, чтобы применить критерий Колмогорова – Смирнова.

Табл. 2 содержит величины критериальных статистик KS_{stat} этого критерия и вероятностей их появления $P_{KS_{stat}}$; значения вероятностей таблицы указывают, что критериальные статистики не попадают в значимую область, т. е. все значения $P_{KS_{stat}} < 0,975$ и нулевая гипотеза критерия Колмогорова – Смирнова о нормальности распределения не отвергается, выборка разности показателей распределена нормально.

Таблица критериальных статистик Стьюдента t_{stat} и ее вероятностей $P_{t_{stat}}$, полученная для разностей выборок показателей до и после лечения, не приводится, так как все результаты $P_{t_{stat}}$ попадают в значимую область $P_{t_{stat}} > 0,975$, а это означает, что лечение вызвало статистически значимый эффект, т. е. разность соответствующих показателей до и после лечения следует считать достоверной.

Таблица 1
Значения анализируемых показателей при лечении дупилумабом
Table 1
Analyzed parameters values in patients treated with dupilumab

№	Возраст, лет	SNOT-22		АСТ		ОФВ1 (%)		Lund – Mackay score		Эозинофилы: кол-во клеток в 1 мкл (%)		IgE в IU/ml	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
1	37	85	8	9	25	99%	107%	16	6	332,55	402,21	278	120
2	40	83	23	5	23	81%	92%	22	12	465,75	887,36	73,1	32,1
3	69	62	48	13	25	75%	80%	22	9	512,85	296,1	387	205
4	28	97	24	15	22	83%	94%	24	12	697,84	637,5	250	78
5	50	62	3	6	25	86%	91%	24	4	375,05	640,08	151	68,9
6	43	64	7	7	24	63%	75%	22	3	454,74	679,4	215	112
7	53	77	26	10	25	65%	78%	10	2	814	648,48	289	121
8	40	93	51	7	15	73%	78%	20	17	370,48	1306,6	257	78,4
9	57	95	5	7	25	116%	130%	20	3	651,34	367,5	24,3	4,3
10	58	92	13	5	25	51%	87%	23	5	714,26	532	49,7	14,8

Примечание: SNOT-22 – оценочный тест синоназальных симптомов, АСТ – тест оценки контроля астмы, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, Lund – Mackay score – радиологическая оценочная шкала воспалительных изменений околоносовых пазух и остиомеатального комплекса при хроническом риносинусите, IgE – общий IgE в сыворотке крови.

Таблица 2
Значения критерия Колмогорова – Смирнова
Table 2
Kolmogorov – Smirnov criterion values

Показатели	KSstat	P
ACT	0,200	0,749
SNOT-22	0,142	0,972
TPS		
Lund – Mackay score	0,167	0,900
ОФВ1	0,313	0,288
Эозинофилы: кол-во клеток в 1 мкл (%)	0,166	0,905
IgE	0,249	0,487

Анализ достоверности различий основных анализируемых показателей проведен с использованием критерия Стьюдента (табл. 3).

Средние показателей проанализированы с помощью t-критерия для одной выборки с нулевой гипотезой о том, что выборка принадлежит генеральной совокупности с проверяемым выборочным средним; табл. 2 подтверждает справедливость гипотезы, а доверительные интервалы заключают в себе эти значения. Таким образом, доказана правомерность всех этапов статистического анализа.

Малость выборки пациентов, получивших лечение, в рассматриваемом исследовании не является проблемой, поскольку при анализе данных регистрируются статистически устойчивые результаты.

Анализ результатов SNOT-22 и ACT подтвердил наличие достоверного улучшения при лечении дупилумабом в показателях, характеризующих качество жизни в связи с наличием ХРСсП и отражающих тяжесть течения астмы. Следует отметить, что показатели ОФВ1 после 24 недель лечения в индивидуальной оценке улучшились у каждого пациента, но статистически достоверного улучшения в группе не зарегистрировано.

Таблица 3
Средние значения показателей (mean) и доверительные интервалы (CI) по критерию Стьюденты у пациентов, получавших дупилумаб
Table 3
Average values of indicators (mean) and confidence intervals (CI) according to the Student's criterion of group 1 patients receiving dupilumab

Показатель	До лечения		После 24 недель лечения	
	mean	CI	mean	CI
ACT	8,4	[5,99; 10,81]	23,4*	[21,16; 25,64]
SNOT-22	81	[70,99; 91,02]	20,8*	[8,47; 33,13]
TPS				
Lund – Mackay score	20,3	[17,21; 23,39]	7,3*	[3,73; 10,87]
ОФВ1	0,8	[0,66; 0,92]	0,9	[0,79; 1,03]
Эозинофилы: кол-во клеток в 1 мкл (%)	539	[418,4; 659,4]	640*	[430,8; 848,7]
IgE	197,4	[112,5; 282,3]	83,5*	[40,7; 126,3]

Примечание: * статистически значимые отличия показателей через 24 недели лечения дупилумабом по сравнению с исходными значениями.

Самым демонстративным для оценки результатов показателем, на наш взгляд, явился индекс Lund – Maskau, поскольку он не зависел от хирургических вмешательств в полости носа и сроков их выполнения в отличие от показателя TPS. Мы не анализировали средние значения TPS в группе, учитывая разные стартовые характеристики пациентов: из 7 пациентов, имевших в анамнезе множественные хирургические вмешательства, 3 были оперированы за 2–5 месяцев от начала биологической терапии, хотя показанием к операции явилось наличие обтурирующих полипов носа.

Особый интерес представляет динамика маркеров Th2-зависимого воспаления.

Как следует из табл. 1, у 5 из 10 пациентов, получающих дупилумаб, при повторном исследовании выявлено увеличение системной эозинофилии в отличие от действия других биологических препаратов, например реслизумаба [18, 19]. Это объясняется особенностями фармакологического действия препарата. Дупилумаб является гуманизированным моноклональным антителом IgG4, которое ингибирует передачу сигналов ключевых драйверов Th2-зависимого воспаления: интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13) – путем специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, что влечет за собой ограничение активации как клеточного компонента эозинофильного воспаления, так и продукции цитокинов, IgE и основных медиаторов воспаления: гистамина, эйкозаноидов, лейкотриенов, хемокинов и цитокинов, включая эотаксин/CCL11, TARC/CCL17 [3]. Дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани, ингибируя выработку эотаксинов, что подтверждается наблюдаемым снижением концентраций эотаксин-3 в сыворотке и в органе-мишени, но не тормозит продукцию эозинофилов или их выход из костного мозга [3, 20]. Вместе с тем мы зарегистрировали достоверное снижение уровня другого важного маркера эозинофильного воспаления – общего IgE в сыворотке крови, что согласуется с данными других исследователей [3, 20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении дупилумабом достигнуто уменьшение выраженности клинических симптомов хронического риносинусита с полипами и коморбидной астмы у всех пациентов, участвующих в исследовании. Маркерами эффективности лечения пациентов с хроническим риносинуситом с полипами и коморбидной астмой могут быть изменения на СКТ околоносовых пазух, характеризующиеся по шкале Lund – Maskau, содержание общего IgE в сыворотке крови и динамика SNOT-22 и АСТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Koski RR, Hill L, Taavola K. Efficacy and safety of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Pharm Technol*. 2022;38(5):289–296. doi: 10.1177/87551225221105749
2. Larin RA, Mokeeva PP, Grishin AS. Experience of biological therapy in severe forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the conditions of regional healthcare. *Vestnik otorinolaringologii*. 2022;88(2):51–58. doi: 10.17116/otorino20228802151. (in Russian)
3. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):29–36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013
4. 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.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324
5. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(S1):3–21. doi: 10.1002/alar.21694
6. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):199–207. doi: 10.1002/alar.22487

7. Bachert C, Marple B, Hosemann W, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1514–1519. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.007
8. De Filippo M, Votto M, Licari A, et al. Novel therapeutic approaches targeting endotypes of severe airway disease. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(10):1303–1316. doi: 10.1080/17476348.2021.1937132
9. Blauvelt A, Gooderham M, Foley P, et al. P67: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Int Med J.* 2017;47:25. doi: 10.1111/imj.67_13578
10. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737–748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4
11. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentered, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019 Sept. 19. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
12. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(7):1087–1101. doi: 10.1002/alr.22780
13. Desrosiers M, Mannent LP, Amin N, et al. Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP. *Rhinology.* 2021;59(3):301–311. doi: 10.4193/Rhin20.415
14. Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, Kurbatova NV. Experience with dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik otorinolaringologii.* 2023;88(4):46–53. doi: 10.17116/otorino20228804146. (in Russian)
15. Fokkens WJ, Lund V, C. Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74:2312–2319. doi: 10.1111/all.13875
16. Kim J, Naclerio R. Therapeutic Potential of Dupilumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evidence to Date. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2020;16:31–37.
17. Kurbatova N.V. STATISTICA package, data analysis and pattern identification. CVVR; 2002. (in Russian)
18. Boiko NV, Lodochkina OE, Kit MM, et al. Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2021;86(2):43–48. doi: 10.17116/otorino20218602143. (in Russian)
19. Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, et al. 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. (in Russian)
20. Kariyawasam H, James LK, Gane SB. Dupilumab: Clinical Efficacy of Blocking IL-4/IL-13 Signalling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Drug Design, Development and Therapy.* 2020;14:1757–1769. doi: 10.2147/dddt.s243053