



DOI: 10.24412/2409-6636-2026-13369

Блокирование интерлейкина-4/интерлейкина-13 при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом: успешный опыт применения дупилумаба в комбинации с меполизумабом

К.А. Шлотова, М.В. Злобин, И.А. Пасхина, В.Д. Федотов

Статья посвящена клиническому наблюдению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА) (синдром Черджа–Стросс) у женщины с тяжелой, неконтролируемой бронхиальной астмой и полипозом носа. Подробно описаны клинические проявления, диагностические критерии и дифференциальная диагностика заболевания, а также современные подходы к терапии. Особое внимание уделено использованию препарата дупилумаб, моноклонального антитела, блокирующего сигнальные пути интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИЛ-13, позволяющего снизить активность заболевания и уменьшить дозу системных глюкокортикостероидов. Представлены результаты динамического наблюдения за уровнем эозинофилов, клиническими симптомами и данными визуализационных исследований, подтверждающие эффективность терапии. Обсуждаются особенности диагностики и дифференциальной диагностики ЭГПА, а также роль новых биологических препаратов в лечении тяжелых форм заболевания. Подчеркивается важность своевременного назначения лечения и индивидуализированного подхода к терапии для предотвращения прогрессирования заболевания и снижения риска жизнеугрожающих осложнений. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует перспективы использования дупилумаба при тяжелых формах ЭГПА, что расширяет возможности современной терапии системных васкулитов и связанных с ними заболеваний дыхательных путей.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, интерлейкин-4, интерлейкин-13, дупилумаб.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (синдром Черджа–Стросс) представляет собой редкое заболевание из группы системных васкулитов с преимущественным поражением мелких и средних сосудов. Патогенетической основой ЭГПА служит выраженная гиперэозинофилия периферической крови и тканей, что обуславливает характерную клини-

ческую картину с вовлечением респираторного тракта (в частности, бронхиальная астма (БА), эозинофильная пневмония), периферической нервной системы (мононевриты), почек и других органов.

Историческая справка

Впервые о заболевании упоминается в 1951 г., когда J. Churg, L. Strauss описали ряд случаев со сходной клинической симптоматикой: БА тяжелого течения, эозинофилия, лихорадка, поражение нервной, сердечно-сосудистой систем и почек [1]. Изначально заболевание получило название “аллергический гранулематоз и ангиит”, затем болезнь начали сравнивать с уже известным узелковым полиартериитом. Из-за схожих проявлений, таких как поражение средних и мелких артерий, системность поражения и некротизирующий васкулит по результатам гистологии, заболевание длительное время считалось астматической формой узелкового полиартериита. В 1980–1990 годах синдром Черджа–Стросс был выделен в отдельную нозологию и включен в классификацию васкулитов.

Карина Александровна Шлотова – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава России, Нижний Новгород.

Максим Валерьевич Злобин – зав. ревматологическим отделением ГБУЗ НО “Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко”.

Ирина Александровна Пасхина – зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ НО “Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко”.

Василий Дмитриевич Федотов – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Нижегородской области, Нижний Новгород.

Контактная информация: Шлотова Карина Александровна, karinashlotova@yandex.ru



В 2012 г. на Международной консенсусной конференции в Чепел-Хилле синдрому Черджа–Стросс было дано определение “*эозинофильное и гранулематозное воспаление, поражающее дыхательный тракт, и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра, ассоциированный с БА и эозинофилией*”, отчасти потому, что аллергическая природа заболевания была поставлена под сомнение, а также из-за сходства с гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА) [2].

Этиология

Так как у 30–40% пациентов с ЭГПА имеются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), его классифицируют как один из васкулитов, ассоциированных с АНЦА [3].

До конца этиология ЭГПА не известна. Предполагают существование 2 различных вариантов болезни. В 30–40% случаев у пациентов обнаруживаются АНЦА. Этот вариант больше похож на другие АНЦА-ассоциированные васкулиты, такие как ГПА и МПА. Для данного типа характерно более тяжелое поражение сосудов с поражением почек, альвеолярным кровотечением, периферической невропатией. У большинства пациентов с ЭГПА АНЦА не обнаруживаются. В таких случаях, как полагают, в развитии заболевания играют роль гиперэозинофилия и эозинофильное воспаление. Эозинофильное воспаление в тканях встречается внутри или вокруг вен, капилляров, мелких и средних артерий, а у некоторых больных можно увидеть воспалительные узелковые поражения (гранулематоз) в тканях и стенках кровеносных сосудов.

Хотя преимущественно поражаются легкие, может быть вовлечено несколько систем органов, включая кожу, сердце и периферические нервы. У АНЦА-отрицательных пациентов с ЭГПА реже развиваются заболевания почек или кровотечения в легких (менее 10%).

Клинические признаки

Клинические признаки ЭГПА следуют 2 основным моделям – это эозинофильная инфильтрация тканей и васкулит мелких и средних сосудов. Клиническое развитие подразделяется на 3 фазы. Однако не у всех пациентов наблюдается полная последовательность этих фаз, а их границы часто бывают размыты.

В продромальной фазе (длительность от 2 до 7 лет) характерно постепенное развитие БА взрослых (90–100% случаев), которая не поддается ступенчатому лечению, аллергического полипозного риносинусита (70%), рецидивирующей лихорадки (50%), однако в отличие от ГПА

носовые гранулемы, эрозии, корки или носовое кровотечение обычно отсутствуют [4]. Могут встречаться и такие симптомы, как недомогание, диффузная миалгия, мигрирующая полиартралгия и потеря массы тела. В общем анализе крови не всегда может отмечаться эозинофилия.

Вторая фаза характеризуется наличием эозинофильных инфильтратов с периферической эозинофилией. Распространенные проявления включают эозинофильную инфильтрацию тканей в виде эозинофильной пневмонии (синдром Леффлера), эозинофильный гастроэнтерит или миокардит и серозные выпоты, характерно развитие лимфаденопатии из-за инфильтрации лимфатических узлов. Часто встречается гиперэозинофилия в крови – более 10% случаев. При этом ответ на пероральную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) хороший [5].

Третья фаза характеризуется появлением васкулита, который может возникнуть через 3–9 лет после первоначального эпизода БА. Развивается системный некротизирующий васкулит на фоне резкого ослабления выраженности симптомов БА.

Респираторные и легочные проявления. Бронхиальная астма встречается у 96–100% пациентов [4]. В среднем возраст начала заболевания составляет от 35 до 50 лет, как правило, через 3–9 лет появляются первые признаки васкулита.

Для пациентов с ЭГПА характерна БА с эозинофильным фенотипом, характеризующаяся ринитом, синуситом и полипозом носа. Наиболее распространенным проявлением является хронический ринит, который встречается у 70–80% больных. В этом случае БА обычно прогрессирует и становится стероидозависимой. Большинство пациентов нуждаются в системной терапии ГКС для контроля БА до постановки окончательного диагноза.

Несмотря на контроль с помощью терапии других системных проявлений, БА часто остается неконтролируемой, что влияет на качество жизни. Помимо аллергических проявлений в верхних дыхательных путях и эозинофильной БА легочные проявления заболевания также могут быть связаны с паренхиматозной эозинофильной инфильтрацией и васкулитным процессом. В первых 2 описанных клинических фазах распространены транзиторные легочные инфильтраты и эозинофилия. В васкулитной фазе некротизирующий васкулит и образование гранулем становятся более распространенными. Альвеолярное кровотечение чаще регистрируется в подгруппе АНЦА-положительных пациентов.

Поражения сердца (30–50% случаев) при ЭГПА могут иметь разнообразные проявления.



Эозинофильные гранулемы могут локализоваться в миокарде, что приводит к нарушению его сократительной функции. Поражение коронарных сосудов, которое наступает вследствие воспалительного системного процесса в сосудах, может послужить причиной внезапной смерти у этой категории больных. Сухой и экссудативный перикардит, эозинофильный эндомиокардит, коронарит с развитием инфаркта миокарда, сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма и проводимости приводят к летальному исходу у 50% больных.

Поражение нервной системы (60–76% случаев). У большинства пациентов развивается периферическая невропатия: мононевропатия, дистальная полиневропатия, по типу “перчаток” и “чулок”. В основе этих проявлений лежит инфильтрация эпинеуральных сосудов лимфоцитами, иммуноглобулинами, включая иммуноглобулин Е (IgE), а также компонентами комплемента, иммунными комплексами [6]. Иммунопатологические процессы в эпинеуральных сосудах поддерживают концепцию системного васкулита. Приблизительно в 10% случаев поражается центральная нервная система: расстройства в эмоциональной сфере, неврит черепно-мозговых нервов, гиперкинезы, эписиндром, геморрагический инсульт, инфаркт мозга, эпилептические явления.

Поражение желудочно-кишечного тракта (50–60% случаев). Васкулит и эозинофильный инфильтрат могут приводить к образованию ишемических язв и в последующем – к перфорации стенки желудка или кишечника и желудочно-кишечным кровотечениям.

Кожные поражения (50–65% случаев) могут возникать уже в дебюте заболевания. Основное кожное проявление – геморрагические высыпания с преимущественной локализацией на нижних конечностях. Полиморфизм кожных симптомов может проявляться буллезными, макулярными, папулезными или уртикарными высыпаниями. Многообразные формы поражения кожных покровов приходятся на фазу развернутых клинических проявлений системного васкулита.

Офтальмологические осложнения (30% случаев) – при этой форме васкулита встречаются поражения в виде склерита, эписклерита, панuveита, изъязвлений роговицы. В литературе приводятся отдельные случаи ЭГПА, при которых вследствие ишемии зрительного нерва у пациентов развилась слепота.

Поражение почек встречается у 25–50% пациентов и обычно связано с АНЦА-положительным ЭГПА. Почки поражаются по типу эозино-

Критерии диагностики ЭГПА [8]

Критерий	Баллы
БА	+3
Полипы носовой полости	+3
Множественный мононеврит или полиневропатия	+1
Эозинофилия $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови	+5
Гистологические признаки васкулита с экстраваскулярными эозинофилами	+2
Повышенный уровень цитоплазматических АНЦА или антител к протеиназе 3	-3
Гематурия	-1
Примечание. Данные критерии при сумме баллов ≥ 6 продемонстрировали специфичность 99,7% и чувствительность 85% для диагностики.	

фильно-интерстициального нефрита, очагового или некротизирующего гломерулонефрита.

Полиартралгии и артриты наблюдаются у каждого 2-го больного с синдромом Черджа–Стросса, особенно в период высокой активности системного васкулита. Полиартралгии часто сопровождаются миалгиями.

Лабораторные изменения: в общем анализе крови характерно наличие эозинофилии (более 10% или $1,5 \times 10^9/\text{л}$), нормохромной анемии и увеличение скорости оседания эритроцитов; положительные острофазовые показатели, повышение уровней общего IgG (в 70% случаев) и эозинофильного катионного белка в крови. Выявляются положительные ревматоидный фактор (в 70% случаев) и МРО-АНЦА (МРО – myeloperoxidase antibody (антитела к миелопероксидазе)) (в 30–40% случаев) [6]. Наличие АНЦА свидетельствует о более агрессивной картине заболевания.

Для подтверждения диагноза проводится биопсия пораженных органов и тканей. Биопсия может быть выполнена в следующих местах: кожа, нервы, мышцы, эндокард, почки, пищевод, желудок и/или кишечник. Биопсия, при которой обнаруживается васкулит мелких или средних сосудов и эозинофильная инфильтрация, подтверждает диагноз ЭГПА при наличии других клинических проявлений этого заболевания. В биоптатах определяются типичный лейкоцитокластический васкулит и массивная эозинофильная инфильтрация [7]. Также нередко отмечается повышенная инфильтрация всей дермы эозинофилами, нейтрофилами и лимфоидной тканью. Выявляется очаговый фибриноидный некроз в ретикулярной дерме.

В 2022 г. ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology – Американская коллегия ревматологов/Европейская антиревматическая



лига) были опубликованы классификационные критерии (таблица) [8].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика имеет первостепенное значение при диагностике синдрома Черджа–Стросс из-за схожести его симптомов с симптомами других заболеваний. Такие заболевания, как ГПА, МПА и другие виды васкулитов, имеют схожие с синдромом Черджа–Стросс черты, в том числе поражение органов и повышенный уровень АНЦА [9, 10]. Кроме того, такие заболевания, как БА, аллергический ринит и эозинофильная пневмония, могут имитировать ранние стадии синдрома Черджа–Стросс, что затрудняет его диагностику.

К заболеваниям, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике и которые связаны с основными характеристиками ЭГПА (эозинофильное заболевание легких и системный васкулит мелких и средних сосудов), относятся:

- эозинофильные заболевания легких:
 - идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония;
 - идиопатическая острая эозинофильная пневмония;
 - аллергический бронхолегочный аспергиллез;
 - паразитарные инвазии;
 - лекарственная эозинофилия;
 - синдром Леффлера;
 - идиопатический гиперэозинофильный синдром;
- васкулиты мелких и средних сосудов:
 - ГПА;
 - узелковый полиартериит;
 - МПА.

Для диагностики синдрома Черджа–Стросс требуется сочетание данных клинического обследования, лабораторных анализов, визуализирующих исследований, а в некоторых случаях и биопсии [11, 12]. Учитывая схожесть его симптомов с симптомами других заболеваний, дифференциальная диагностика играет решающую роль в постановке точного диагноза и назначении лечения. Понимание процесса диагностики и важности отличия синдрома Черджа–Стросс от других заболеваний может способствовать улучшению результатов лечения пациентов.

Лечение

Выбор терапии для индукции ремиссии зависит от тяжести заболевания. Если у пациента наблюдаются угрожающие жизни нарушения ра-

боты органов, такие как гломерулонефрит, альвеолярное кровотечение, поражение сердца, центральной нервной системы, ишемия кишечника и периферическая невропатия, рекомендуется комбинация высоких доз ГКС и циклофосфида (ЦФ). При сравнении перорального и внутривенного введения ЦФ у пациентов не было обнаружено явной разницы в частоте ремиссий. Однако пероральное введение ЦФ было связано с повышенным риском лейкопении, инфекций и онкологии, что делает внутривенное введение предпочтительным [13]. Что касается количества введений, то в рандомизированном исследовании у пациентов с ЭГПА 12 введений (суммарная доза ЦФ 12,0 г) обеспечили немного более длительную выживаемость без рецидивов по сравнению с 6 введениями, но не снизили частоту тяжелых рецидивов [14].

Ритуксимаб (rituximab, RTX) считается альтернативой ЦФ, его применение может быть оправданным при АНЦА-положительном ЭГПА с поражением почек, рефрактерном течении заболевания или у пациентов, у которых использование ЦФ противопоказано или достигнута высокая суммарная доза [13].

Поскольку после снижения дозы ГКС часто возникают рецидивы, у таких пациентов комбинируют другие иммуносупрессивные препараты. Однако доказательств, подтверждающих эффективность иммуносупрессивных препаратов, недостаточно. Для достижения ремиссии у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА без органических или угрожающих жизни проявлений или неблагоприятных прогностических факторов рекомендуется использовать меполизумаб [15].

Циклофосфамид не рекомендуется для поддержания ремиссии из-за побочных эффектов, таких как рак мочевого пузыря и бесплодие. С этой целью у пациентов с угрожающими жизни проявлениями или неблагоприятными прогностическими факторами следует рассмотреть возможность применения метотрексата, азатиоприна, меполизумаба или RTX в сочетании с ГКС после индукции ремиссии ЦФ. У пациентов без органических или угрожающих жизни проявлений или с неблагоприятными прогностическими факторами после индукции ремиссии рекомендуется применять меполизумаб во время рецидива [13, 15].

Меполизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с интерлейкином-5 (ИЛ-5) и нейтрализует его. Меполизумаб разрешен для лечения тяжелой формы БА и ЭГПА. Меполизумаб в настоящее время рекомендуется для достижения полной ремиссии у



пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА без проявлений, угрожающих органам или жизни, а также для дальнейшего лечения после индукции ремиссии [15, 16].

Если эти методы лечения недостаточно эффективны, можно рассмотреть другие средства, воздействующие на ИЛ-5, – плазмаферез или внутривенное введение иммуноглобулина. Последнее может быть назначено пациентам с рефрактерным течением ЭГПА и в период беременности [17].

К числу антител, воздействующих на ИЛ-5, помимо меполизумаба относятся реслизумаб и бенрализумаб, которые показаны при тяжелой форме БА. Реслизумаб – это антитело к ИЛ-5, которое блокирует выживание и пролиферацию эозинофилов. Бенрализумаб – это цитотоксическое моноклональное антитело, направленное против ИЛ-5 α , которое подавляет дифференцировку и созревание эозинофилов в костном мозге. Бенрализумаб почти полностью истощает запасы эозинофилов за счет этих механизмов [18].

Дупилумаб – антитело к рецептору ИЛ-4/ИЛ-13, может применяться при тяжелой форме БА и ЛОР-проявлениях, связанных с ЭГПА [19].

Дупилумаб – это рекомбинантное человеческое антитело IgG₄, которое нацелено на α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и способно блокировать сигнальные пути, активируемые ИЛ-4 и ИЛ-13. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 играют важную роль в адаптивных реакциях Th2 (Т-хелперы 2-го типа), изменяя белки плотных соединений и тем самым повышая проницаемость эпителиального барьера. Поскольку дупилумаб одобрен для лечения эозинофильной БА средней и тяжелой степени, он представляется привлекательным для лечения рефрактерной БА, связанной с ЭГПА, и ЛОР-проявлений. На фоне терапии дупилумабом отмечаются значительное снижение активности заболевания по BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score – Бирмингемская шкала активности васкулита) и возможность уменьшения дозы преднизолона [20–22].

При применении дупилумаба также наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови (преимущественно транзитного характера), в связи с этим существуют опасения, что он может ухудшать течение ЭГПА. Однако дупилумаб блокирует перемещение эозинофилов в ткани, подавляя передачу сигналов по оси ИЛ-4/ИЛ-13, поэтому эозинофилия протекает бессимптомно [19, 23].

Клиническое наблюдение

Женщина, 41 год. Анамнез жизни: БА эозинофильного фенотипа с 2017 г.; наследственность

не отягощена. Перенесенные заболевания – рецидивирующий полипоз носа. Операции – удаление полипов носовой полости. Не курит. Аллергологический анамнез – хлоропирамин.

Из анамнеза: вазомоторный ринит длительное время, в весенний период риноконъюнктивит. С конца 2016 г. присоединился приступообразный кашель.

В 2017 г. консультирована пульмонологом областной консультативной поликлиники, выставлен диагноз: БА эозинофильного фенотипа. Исключена паразитарная патология.

С августа 2018 г. рецидивы эозинофильной пневмонии. Полипозный риносинусит. Назначена ингаляционная терапия высокими дозами комбинированных препаратов, повторные длительные курсы системных ГКС.

В мае 2019 г. обострение, в связи с чем госпитализирована в ГБУЗ НО “Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко” (ГБУЗ НО “НОКБ им. Н.А. Семашко”), где проведено обследование и назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3000 мг с последующим переходом на пероральную форму в дозе 32 мг.

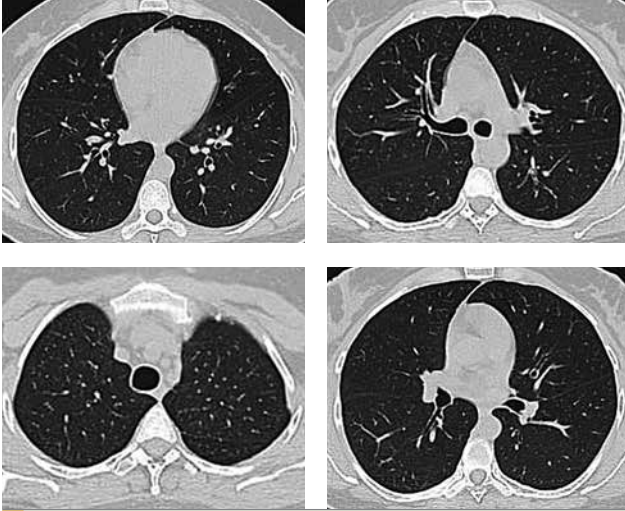
В августе 2019 г. проводилось стационарное лечение в ревматологическом отделении. Выставлен диагноз: ЭГПА (синдром Черджа–Стросс). Продолжена терапия метилпреднизолоном, затем назначена иммуносупрессивная пульс-терапия ЦФ в суммарной дозе 6200 мг без стабилизации состояния.

В сентябре 2020 г. решением консилиума ГБУЗ НО “НОКБ им. Н.А. Семашко” выставлен *диагноз:* основное заболевание: БА, эозинофильный фенотип (Т2-эндотип), тяжелого течения, неконтролируемая; сопутствующее заболевание: ЭГПА (синдром Черджа–Стросс), хронический полипозный риносинусит. Назначена *терапия* меполизумабом в дозе 100 мг 1 раз в 4 нед. На фоне терапии достигнуто неполное улучшение. Дозу преднизолона удалось снизить до 10 мг/сут.

В октябре 2022 г. консультирована в ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой”. Доза меполизумаба увеличена до 300 мг 1 раз в 4 нед.

03.07.2023, 03.06.2024 – удаление полипов носа. С этого времени ухудшение, частые приступы удушья, ночные приступы удушья. В настоящее время получает релвар эллипта 22 мкг + + 184 мкг, тиотропия бромид 5 мкг/сут, преднизолон 10 мг/сут.

В сентябре 2024 г. проходила лечение в ГБУЗ НО “НОКБ им. Н.А. Семашко”. На *консилиуме* от 16.09.2024, включавшем главного внештатного пульмонолога, заведующую пульмонологиче-



Мультиспиральная КТ ОГК пациентки от 04.07.2024.

ским отделением, врача-ревматолога, было отмечено, что ввиду тяжелого неконтролируемого течения БА, несмотря на максимальный объем терапии, у пациентки сохраняется риск жизнеугрожающих обострений и прогрессирование заболевания. В этой связи необходимо подключить к лечению препарат дупилумаб в дозе 200 мг подкожно 2 раза в месяц.

20.09.2024 инициирована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) препаратом дупилумаб 200 мг подкожно с целью лечения тяжелой БА. На фоне лечения ГИБТ пациентка отметила улучшение носового дыхания, количество приступов удушья уменьшилось, толерантность к физическим нагрузкам немного увеличилась.

Исследование отделяемого из носа на эозинофилы в динамике: 11.09.2024 – не обнаружено; 29.10.2024 – 0–0–1 в поле зрения; 29.11.2024 – не обнаружено; 14.03.2025 – не обнаружено; 21.05.2025 – не обнаружено.

Эозинофилы крови в динамике: 15.11.2024 – 0,6%; 13.12.2024 – 0,3%; 10.02.2025 – 1%; 10.03.2025 – 1%; 21.05.2025 – 0,1%.

Исследование функции внешнего дыхания с бронхолитиком от 11.09.2024: 1-й тест: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 82%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 58%, индекс Тиффно 0,76; 2-й тест: ОФВ₁ 87%, ФЖЕЛ 83%, индекс Тиффно 0,79.

Компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа от 05.2023: КТ-признаки двустороннего кистозно-полипозного пансинусита. Искривление носовой перегородки. Полипы носовых раковин с обеих сторон. Правая верхнечелюстная пазуха: неравномерно утолщена слизистая до 5,9–17,0 мм. Левая верхнечелюстная пазуха: неравномерно утолщена слизистая

до 7,8–13,6 мм. Ячейки решетчатой кости, лобная пазуха: тотально выполнены содержимым плотностью 25–65 единиц Хаунсфилда (Hounsfield units, HU). Клиновидная пазуха: субтотально выполнена содержимым плотностью 3–66 HU. Сохраняется S-образное искривление носовой перегородки, имеются полиповидные разрастания преимущественно в верхних носовых раковинах.

Компьютерная томография придаточных пазух носа от 05.2024: сохраняется картина двустороннего кистозно-полипозного пансинусита. Невыраженное искривление носовой перегородки. Полипы носовых раковин с обеих сторон. Правая верхнечелюстная пазуха: субтотально выполнена содержимым плотностью 27–100 HU. Левая верхнечелюстная пазуха: субтотально выполнена содержимым плотностью 22–120 HU. Ячейки решетчатой кости, лобная пазуха: тотально выполнены содержимым плотностью 46–89 HU. Лобная пазуха: тотально выполнена содержимым плотностью 52–97 HU. Клиновидная пазуха: субтотально выполнена содержимым плотностью 12–77 HU. Сохраняется менее выраженное S-образное искривление носовой перегородки, сохраняются полиповидные массы в верхних и средних носовых раковинах, больше справа.

Мультиспиральная КТ органов грудной клетки (ОГК) от 04.07.2024: КТ-признаки хронического бронхита; утолщение стенок мелких и средних бронхов, скудное слизистое содержимое в мелких бронхах нижней доли слева; эмфиземы и бронхоэктазов не выявлено (рисунок).

Компьютерная томография придаточных пазух носа в динамике от 01.2025: сохраняется картина двустороннего невыраженного полисинусита. Невыраженное искривление носовой перегородки. Гиперплазия слизистой правой носовой раковины с мелкими полипами. Положительная динамика. Правая верхнечелюстная пазуха: определяется неравномерное пристеночное утолщение слизистой до 4,4–7,3 мм, плотностью 39–67 HU. Левая верхнечелюстная пазуха: имеется неравномерное утолщение слизистой до 2,0–7,5 мм, плотностью 3–83 HU. Ячейки решетчатой кости, лобная пазуха: субтотально выполнены содержимым плотностью 3–48 HU. Лобная пазуха: в базальных отделах определяется содержимое плотностью от –20 до 70 HU. Клиновидная пазуха: пристеночно утолщена слизистая до 2,0–3,3 мм. Сохраняется невыраженное S-образное искривление носовой перегородки, утолщение слизистой правой носовой раковины с невыраженными полиповидными разрастаниями.



Компьютерная томография ОГК от 20.05.2025 (по сравнению с КТ-данными от 04.07.2024): косвенные КТ-признаки хронического бронхита. Сохраняется утолщение стенок мелких и средних бронхов, без дополнительного содержимого на данный момент. В остальном – без динамики. Инфильтративных изменений, патологических узелков, интерстициальных изменений по типу “матового стекла”, кавитаций в легких не определяется. Эмфиземы и бронхоэктазов не выявлено.

По лабораторным и инструментальным данным можно отметить положительную динамику и замедление прогрессирования заболевания на фоне приема дупилумаба в комбинации с меполизумабом. Также сама пациентка отмечает улучшение состояния и увеличение двигательной активности, повышение толерантности к физическим нагрузкам.

В мае 2025 г. пациентка была госпитализирована в ГБУЗ НО “НОКБ им. Н.А. Семашко”, где было принято решение о *завершении терапии меполизумабом* в связи с достижением стойкой клинической ремиссии, а также нормализацией лабораторных показателей; удалось полностью отменить системные ГКС.

Обсуждение

Хотя в литературе упоминается манифестация ЭГПА у больных с тяжелой БА и риносинуситом на фоне монотерапии дупилумабом [24, 25], в данном клиническом случае терапия дупилумабом продемонстрировала:

- стабильное снижение дозы системных ГКС (с 10 мг до полной отмены);
- улучшение контроля БА;
- регресс полипозных изменений по данным КТ.

Сочетанное применение дупилумаба и меполизумаба:

- позволило избежать парадоксальной гиперэозинофилии, характерной для монотерапии дупилумабом;
- обеспечило более полный контроль заболевания по сравнению с этапом монотерапии меполизумабом.

Дупилумаб следует рассматривать как вариант терапии в комбинации с меполизумабом при рефрактерном ЭГПА с полипозом носа, неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа, при необходимости снижения дозы ГКС.

Представленное наблюдение открывает возможности для изучения комбинированной биологической терапии при системных васкулитах, разработки протоколов применения дупилумаба при ЭГПА, оптимизации подходов к лечению сочетанной респираторной патологии.

Список литературы

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *The American Journal of Pathology* 1951 Mar-Apr;27(2):277-301.
2. Чудинов А.Л., Инамова О.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Русский медицинский журнал* 2025;5:36-40.
3. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. ANCA-associated vasculitis: an update. *Journal of Clinical Medicine* 2021 Apr;10(7):1446.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: Гэотар-Медиа; 2019. 448 с.
5. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1994;94(6 Pt 2):1202-13.
6. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, Karonitsch T, Gross WL, Moosig F, Holl-Ulrich C, Distler JH, Manger B, Schett G, Zwerina J. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg–Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatology* 2010 Nov;62(11):3496-503.
7. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, Corradi D, Sinico RA, Buzio C. Churg–Strauss syndrome. *Kidney International* 2009 Nov;76(9):1006-11.
8. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology* 2022;74(3):386-92.
9. Dejaco C, Oppl B, Monach P, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman G, Khalidi N, Koenig C, Langford C, McKinnon-Maksimowicz K, Seo P, Specks U, Ytterberg S, Merkel PA, Zwerina J. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *PLoS One* 2015 Mar;10(3):e0121737.
10. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, Maritati F, Alberici F, Beyer C, Rech J, Sinico RA, Bonatti F, Battistelli L, Distler JH, Schett G, Zwerina J. IgG₄ immune response in Churg–Strauss syndrome. *Annals of the Rheumatology Diseases* 2012;71(3):390-3.
11. Байрашевская А.В., Дегтярова Н.Д., Раденска-Лоповок С.Г. АНЦА-ассоциированные васкулиты. *Архив патологии* 2022;84(1):50-8.
12. Vaglio A, Zwerina J. IgG₄-related disease. *The New England Journal of Medicine* 2012 Apr;366(17):1643-7.
13. Новиков П.И., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы. *Терапевтический архив* 2018;90(1):76-85.
14. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Blöckmans D, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Churg–Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis & Rheumatology* 2007;57(4):686-93.
15. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufousse F, Blétry O. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg–Strauss syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;125(1):267-70.
16. Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: latest findings and updated treatment recommendations. *Journal of Clinical Medicine* 2023 Sep;12(18):5996.
17. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, 2015. *Научно-практическая ревматология* 2016;54(2):129-37.
18. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Под ред. Мазурова В.И., Лесняк О.М. М.: Е-нот; 2017. 528 с.



19. Бойко Н.В., Стагниева И.В., Лодочкина О.Е., Курбатова Н.В. Опыт применения дупилумаба в лечении хронического риносинусита с полипами. Вестник оториноларингологии 2023;88(4):4653.
20. Сергеева Г.Р., Цуканова И.В., Демьянова Т.В., Емельянов А.В. Опыт применения дупилумаба при лечении тяжелой бронхиальной астмы: клинический пример. Фарматека 2021;28(10):124-8.
21. Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. Российский аллергологический журнал 2021;18(1):18-31.
22. European Medicines Agency. Dupixent (dupilumab), 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent> Accessed 2026 Mar 10.
23. Li Z, Radin A, Li M, Hamilton JD, Kajiwara M, Davis JD, Takahashi Y, Hasegawa S, Ming JE, DiCioccio AT, Li Y, Kovalenko P, Lu Q, Ortemann-Renon C, Ardeleanu M, Swanson BN. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of dupilumab in healthy adult subjects. Clinical Pharmacology in Drug Development 2020 Aug;9(6):742-55.
24. Kai M, Vion PA, Boussouar S, Cacoub P, Saadoun D, Le Joncour A. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature. RMD Open 2023 Sep;9(3):e003300.
25. Suzaki I, Tanaka A, Yanai R, Maruyama Y, Kamimura S, Hirano K, Kobayashi H. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis developed after dupilumab administration in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma: a case report. BMC Pulmonary Medicine 2023 Apr;23(1):130.

Interleukin-4/Interleukin-13 Blockade in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Successful Experience of Dupilumab Treatment in Combination with Mepolizumab

K.A. Shlotova, M.V. Zlobin, I.A. Paskhina, and V.D. Fedotov

We report a clinical case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (Churg–Strauss syndrome) in a woman with severe uncontrolled asthma and nasal polyposis. We provide details of clinical manifestations, diagnostic criteria, and differential diagnosis of the disease, as well as modern therapeutic approaches. Special attention is given to the use of dupilumab, a monoclonal antibody that inhibits interleukin-4 (IL-4) and IL-13 signaling pathways thus reducing disease activity and decreasing the need for systemic corticosteroids. We demonstrate the changes of eosinophil levels, clinical symptoms, and imaging studies results throughout the treatment course that confirm the effectiveness of the therapy. We discuss the problems of diagnosis and differential diagnosis of EGPA, as well as the role of new biological treatments in managing severe EGPA. We highlight the importance of timely treatment initiation and a personalized therapeutical approach for the effective prevention of disease progression and the reduction of the risk of life-threatening complications. The presented clinical case demonstrates the potential of dupilumab in severe EGPA, expanding available treatment options for systemic vasculitis and associated respiratory diseases.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, interleukin-4, interleukin-13, dupilumab.