Дупилумаб-ассоциированная эозинофилия при хроническом риносинусите с назальными полипами: частота, временная динамика, предикторы и клинические последствия - систематический обзор и метаанализ

3 ноября 2026 • Torretta S., Cavaleri L., Cozzi A., et al.

МЕТААНАЛИЗ · FRONTIERS IN IMMUNOLOGY · 50 ПУБЛИКАЦИЙ

Частота ГЭ на дупилумабе: оценки зависят от набора когорт

ЧАСТОТА ≥1 500 ЭОЗИНОФИЛОВ/МКЛ ПРИ CRSWNP



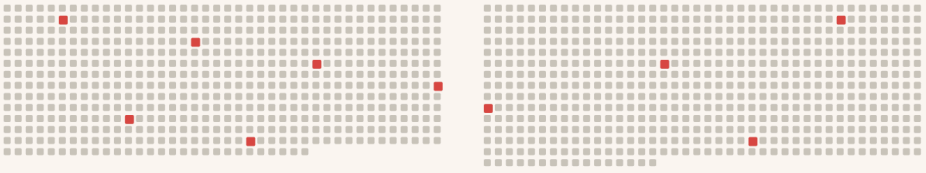
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

6/548

окончательная смена или отмена терапии из-за эозинофилии, 4 когорты

4/576

тяжёлые органные осложнения: ГЭС, лёгочные, ЭГПА; 5 когорт



ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ИЛИ МЕДИАНЫ ЭОЗИНОФИЛОВ, МЕС



Описаны и персистирующая, повторная, поздняя ГЭ (≥12 мес). Средние показатели когорты не отражают индивидуальные пики.

Лабораторная ГЭ не равна поражению органов

Определённость доказательств очень низкая; универсальный график мониторинга и порог отмены не установлены.

ОРИГИНАЛ

Dupilumab-associated eosinophilia in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: frequency, temporal dynamics, predictors, and clinical consequences—a systematic review and meta-analysis

Тип статьи: систематический обзор

Опубликовано: 3 ноября 2026 г.

DOI: 10.3389/fimmu.2026.2004832

Открытый доступ

Под редакцией: Чан-Кын Ким, больница Сангге Пэк Университета Индже, Республика Корея.

Рецензенты: Агнеш Кирици, Сегедский университет, Венгрия; Санте Де Сантис, больница Аннунциата, Италия.

Поступила: 20 сентября 2026 г.

Пересмотрена: 5 октября 2026 г.

Принята: 11 октября 2026 г.

Опубликована: 3 ноября 2026 г.

Как цитировать: Torretta S, Cavaleri L, Cozzi A, Cavalera SM and Battilocchi L (2026). Эозинофилия, связанная с дупилумабом, при хроническом полипозном риносинусите: частота, временная динамика, предикторы и клинические последствия — систематический обзор и метаанализ. *Front. Immunol.* 17:2004832. doi: 10.3389/fimmu.2026.2004832.

Авторские права и лицензия: См. оригинал.

Обоснование. Дупилумаб может вызывать повышение числа циркулирующих эозинофилов на фоне лечения, однако частота, временная динамика, предикторы и клинические последствия гиперэозинофилии (ГЭ) при хроническом полипозном риносинусите (CRSwNP) остаются недостаточно изученными.

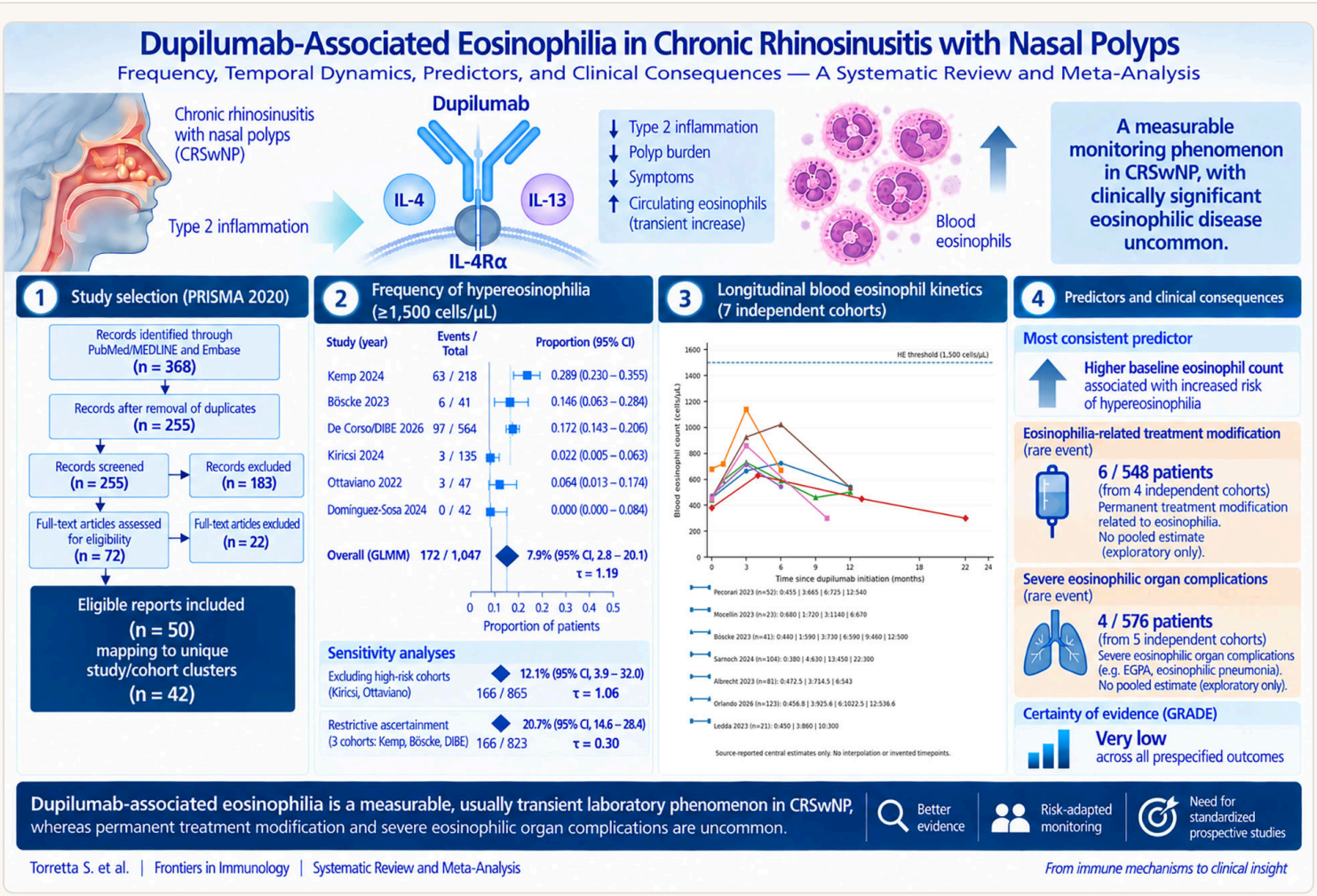
Методы. Мы выполнили систематический обзор и метаанализ исследований из PubMed/MEDLINE и Embase.com в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 — «Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов». В исследованиях должны были сообщаться результаты оценки циркулирующих эозинофилов после начала лечения дупилумабом у пациентов с CRSwNP. Публикации с потенциально перекрывающимися данными связывали на уровне когорт и отдельных исходов. Основным исходом была ГЭ ≥1 500 клеток/мкл после начала лечения; данные обобщали с помощью биномиально-нормальной обобщённой линейной смешанной модели (GLMM) со случайными эффектами и логит-функцией связи.

Результаты. Объединённый поиск выявил 368 записей; после удаления дубликатов провели скрининг 255 записей, оценили полные тексты 72 публикаций и включили 50 подходящих публикаций, соответствующих 42 кластерам исследований/когорт. Шесть независимых когорт предоставили данные о 172 случаях ГЭ среди 1 047 пациентов; объединённая доля пациентов с ГЭ составила 7,9% [95% доверительный интервал (ДИ) 2,8%–20,1%; τ = 1,19]. После повторной оценки риска систематической ошибки для конкретного исхода в анализе чувствительности исключили две когорты с высоким риском; в четырёх оставшихся исследованиях было 166 случаев среди 865 пациентов, а объединённая оценка составила 12,1% (95% ДИ 3,9%–32,0%; τ = 1,06). В семи когортах с продольным наблюдением показатели центральной тенденции числа эозинофилов в крови на уровне исследований, как правило, повышались в первые 1–6 месяцев и затем снижались; при этом описаны транзиторный, персистирующий, повторный и поздний фенотипы ГЭ. Наиболее устойчивым прогностическим признаком было более высокое исходное число эозинофилов, однако ни одно пороговое значение не прошло внешнюю валидацию в качестве правила принятия клинических решений. Окончательное изменение терапии в связи с

эозинофилией произошло у 6/548 пациентов, а тяжёлые эозинофильные органные осложнения возникли у 4/576 пациентов. Определённость доказательств была очень низкой по всем заранее заданным направлениям.

Выводы. ГЭ, возникающая на фоне терапии дупилумабом при CRSwNP, чаще всего, по-видимому, представляет собой фармакодинамический лабораторный феномен, тогда как окончательное изменение терапии и тяжёлые эозинофильные органные осложнения в доступных когортах встречаются нечасто. При клинической интерпретации следует учитывать выраженность, временную динамику, длительность сохранения эозинофилии, сопутствующие симптомы и признаки поражения органов. Для улучшения выявления и распознавания редкого фенотипа с клиническими последствиями необходим стандартизированный продольный мониторинг, хотя имеющиеся данные не позволяют установить универсальный график мониторинга.

Ключевые слова: биологические препараты, хронический полипозный риносинусит, дупилумаб, эозинофилия, эозинофилы, гиперэозинофилия, метаанализ, систематический обзор.



- **Графическое резюме.** Эозинофилия, связанная с дупилумабом, при хроническом полипозном риносинусите: частота, временная динамика, предикторы и клинические последствия — систематический обзор и метаанализ.

Механизм и клиническое значение. Хронический полипозный риносинусит (CRSwNP); воспаление 2-го типа. Дупилумаб блокирует IL-4Rα — общую рецепторную субъединицу для IL-4 и IL-13. Снижаются воспаление 2-го типа, выраженность полипоза и симптомы; число циркулирующих эозинофилов временно повышается. Это поддающийся количественной оценке феномен, выявляемый при мониторинге CRSwNP; клинически значимое эозинофильное заболевание встречается нечасто.

1. Отбор исследований (PRISMA 2020). Выявлено записей в PubMed/MEDLINE и Embase: n = 368. После удаления дубликатов: n = 255. Скрининг прошли 255 записей; исключены 183. Оценены на соответствие критериям включения полные тексты 72 публикаций; исключены 22. Включены 50 подходящих публикаций, соответствующих 42 уникальным кластерам исследований/когорт.

2. Частота гиперэозинофилии ≥1 500 клеток/мкл. Исследование (год); число случаев/общее число пациентов; доля (95% ДИ): Kemp 2024 — 63/218; 0,289 (0,230–0,355); Böscke 2023 — 6/41; 0,146 (0,063–0,284); De Corso/DIBE 2026 — 97/564; 0,172 (0,143–0,206); Kiricsi 2024 — 3/135; 0,022 (0,005–0,063); Ottaviano 2022 — 3/47; 0,064 (0,013–0,174); Domínguez-Sosa 2024 — 0/42; 0,000 (0,000–0,084). Общая оценка GLMM: 172/1 047; 7,9% (95% ДИ 2,8–20,1); τ = 1,19. Горизонтальная ось — доля пациентов. Анализы чувствительности: после исключения когорт с высоким риском систематической ошибки (Kiricsi, Ottaviano) — 166/865; 12,1% (95% ДИ 3,9–32,0); τ = 1,06. При строгих требованиях к выявлению событий, три когорты (Kemp, Böscke, DIBE) — 166/823; 20,7% (95% ДИ 14,6–28,4); τ = 0,30.

3. Динамика числа эозинофилов в крови при продольном наблюдении, семь независимых когорт. Вертикальная ось — число эозинофилов в крови; горизонтальная — время после начала лечения дупилумабом, месяцы. Порог НЕ (ГЭ) — 1 500 клеток/мкл. Значения в легенде приведены в клетках/мкл; t — время в месяцах: Pecorari 2023, n = 52: t0 — 455; t3 — 665; t6 — 725; t12 — 540. Mocellin 2023, n = 23: t0 — 680; t1 — 720; t3 — 1 140; t6 — 670. Böscke 2023, n = 41: t0 — 440; t1 — 590; t3 — 730; t6 — 590; t9 — 460; t12 — 500. Sarnoch 2024, n = 104: t0 — 380; t4 — 630; t13 — 450; t22 — 300. Albrecht 2023, n = 81: t0 — 472,5; t3 — 714,5; t6 — 543. Orlando 2026, n = 123: t0 — 456,8; t3 — 925,6; t6 — 1 022,5; t12 — 536,6. Ledda 2023, n = 21: t0 — 450; t3 — 860; t10 — 300. Представлены только показатели центральной тенденции из исходных публикаций; интерполяцию и восстановление неуказанных временных

точек не проводили.

4. Предикторы и клинические последствия. Наиболее устойчивый предиктор — более высокое исходное число эозинофилов, связанное с повышенным риском гиперэозинофилии. Изменение терапии в связи с эозинофилией — редкое событие: 6/548 пациентов в четырёх независимых когортах; окончательное изменение терапии в связи с эозинофилией. Объединённая оценка не приводится; анализ носит только поисковый характер. Тяжёлые эозинофильные органные осложнения — редкое событие: 4/576 пациентов в пяти независимых когортах; например, EGPA (ЭГПА) — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофильная пневмония. Объединённая оценка не приводится; анализ носит только поисковый характер. Определённость доказательств по GRADE очень низкая для всех заранее заданных исходов.

Эозинофилия, связанная с дупилумабом, при CRSwNP — поддающийся количественной оценке, обычно транзиторный лабораторный феномен; окончательное изменение терапии и тяжёлые эозинофильные органные осложнения встречаются нечасто. Необходимы более качественные доказательства, мониторинг с учётом риска и стандартизированные проспективные исследования. От иммунных механизмов к клиническому пониманию.

1. Введение

Хронический полипозный риносинусит (CRSwNP) — хроническое воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, при котором у значительной части пациентов центральную роль играют воспаление 2-го типа и эозинофильные механизмы. Биологические препараты расширили возможности лечения тяжёлого неконтролируемого заболевания. Дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (IL-4Rα), общей для рецепторных комплексов интерлейкина-4 (IL-4) и IL-13, — продемонстрировал существенную эффективность в уменьшении выраженности полипоза и симптомов. В современных рекомендациях Европейского согласительного документа по риносинуситу и назальным полипам/Европейского форума исследований и образования в области аллергологии (EPOS/EUFOREA) число эозинофилов в крови включено в число биомаркеров, используемых для характеристики воспаления 2-го типа и выбора тактики биологической терапии.[1]

Отличительная особенность дупилумаба — повышение числа циркулирующих эозинофилов на фоне лечения. В отличие от биологических препаратов, непосредственно воздействующих на путь IL-5, блокада IL-4/IL-13 не подавляет эозинофилопоэз напрямую. Вместо этого подавление IL-4/IL-13-зависимых сигнальных путей эотаксина и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) может уменьшать привлечение и миграцию эозинофилов в ткани, способствуя транзиторному увеличению их числа в циркулирующей крови.[2, 3] В программе клинических исследований дупилумаба среднее число эозинофилов в крови (BEC) повышалось на ранних сроках, а затем снижалось; клинические проявления, связанные с эозинофилией, встречались нечасто.[4] Последующие исследования когорт пациентов с CRSwNP в реальной клинической практике подтвердили закономерность раннего повышения с последующим снижением, но также показали существенную вариабельность частоты, выраженности и длительности сохранения гиперэозинофилии (ГЭ).[5–7]

Таким образом, клиническая проблема заключается не просто в том, повышается ли число эозинофилов, а в том, как часто оно достигает клинически значимых порогов и когда это должно приводить к изменению тактики ведения. Рекомендации EPOS/EUFOREA предусматривают определение числа эозинофилов в крови при оценке воспаления 2-го типа и выборе тактики биологической терапии.[1] Наблюдательные исследования позволяют предположить, что более высокое исходное число эозинофилов может выделять пациентов с большей вероятностью развития выраженной ГЭ,[5, 8] тогда как персистирующая ГЭ, по-видимому, ограничивается меньшей подгруппой.[9] Сообщалось также о редких эозинофильных органных осложнениях, включая эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), эозинофильную пневмонию и гиперэозинофильный синдром (ГЭС).[3, 10] Поэтому крайне важно отличать бессимптомную лабораторную эозинофилию от персистирующего, выраженного или сопровождающегося симптомами эозинофильного заболевания.

Существующие обобщения данных не дают полного ответа на этот вопрос применительно именно к CRSwNP. В объединённом анализе

клинических исследований Wechsler и соавт. охарактеризовали динамику числа эозинофилов и нежелательные явления при различных показаниях к применению дупилумаба, однако этот анализ не был предназначен для оценки кумулятивной частоты ГЭ при CRSwNP в реальной клинической практике.[4] Напротив, систематический обзор Lazzeroni и соавт. был посвящён опубликованным эозинофильным осложнениям при заболеваниях 2-го типа. Представленные в нём данные по случаям при разных заболеваниях информативны в отношении тяжёлых проявлений на одном из полюсов клинического спектра, но не позволяют определить знаменатель — число получавших лечение пациентов с CRSwNP — или оценить частоту именно при CRSwNP.[10] Таким образом, в литературе описаны как средняя динамика фармакодинамического ответа, так и редкие тяжёлые осложнения, однако количественные данные о промежуточных состояниях между этими крайностями обобщены недостаточно.

Ещё одна методологическая проблема связана с тем, что быстро растущий массив публикаций из реальной клинической практики включает несколько работ из одних и тех же центров, регистров и исследовательских сетей. Поэтому объединение на уровне публикаций может приводить к повторному учёту пациентов и искажению оценок частоты. Мы выполнили систематический обзор и метаанализ, посвящённые именно эозинофилии, связанной с дупилумабом, при CRSwNP; для сохранения независимости данных использовали связывание когорт отдельно для каждого исхода. Основной целью была оценка кумулятивной доли пациентов с ГЭ после начала лечения при заранее заданном пороге ≥1 500 клеток/мкл. Вторичные цели заключались в характеристике продольной динамики ВЕС/абсолютного числа эозинофилов (АЕС), ГЭ с более высокими пороговыми значениями и персистирующей ГЭ, потенциальных предикторов, изменения терапии в связи с эозинофилией и тяжёлых эозинофильных органных осложнений.

2. Методы

2.1. Дизайн исследования и принципы представления результатов

Этот систематический обзор и метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 — «Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов»[11] — и методологическими принципами Кокрейновского руководства по систематическим обзорам вмешательств.[12] Вопрос обзора был структурирован по схеме PICOS: популяция, вмешательство, сравнение, исходы и дизайн исследования. Интересующая популяция включала пациентов с CRSwNP, получавших дупилумаб; воздействием/вмешательством было лечение дупилумабом. Группа сравнения не была обязательной, поскольку основными исходами были частота явлений, возникающих на фоне лечения, и продольная динамика. Исходы включали изменения числа эозинофилов в крови после начала лечения, эозинофилию/ГЭ, её сохранение или разрешение, предикторы, изменение терапии, обусловленное эозинофилией, и эозинофильные органные осложнения. Подходящими считались первичные клинические исследования, предоставлявшие пригодные для извлечения данные о циркулирующих эозинофилах после начала лечения. Неопубликованные или оригинальные индивидуальные данные пациентов не включались. Протокол этого обзора не был проспективно зарегистрирован в PROSPERO или другом общедоступном регистре систематических обзоров.

2.2. Критерии включения и исключения

Первичные клинические исследования подходили для включения, если в них участвовали пациенты с CRSwNP, получавшие дупилумаб, и сообщались пригодные для извлечения данные о числе эозинофилов периферической крови после начала лечения либо о чётко определённом клиническом исходе, связанном с эозинофилией. Когорты с разными заболеваниями сохраняли только тогда, когда данные по CRSwNP можно было извлечь отдельно или когда публикация предоставляла данные по заранее заданному исходу, которые можно было отнести к CRSwNP без включения участников без этого заболевания. Из основного обобщения доказательств исключали исследования пациентов с ранее существовавшим

системным эозинофильным заболеванием, при котором основное заболевание было смешивающим фактором в связи между воздействием и исходом; исследования хронического риносинусита без назальных полипов; исследования только тканевых показателей или механизмов без подходящего исхода, связанного с циркулирующими эозинофилами; отдельные описания случаев; публикации, не являющиеся первичными исследованиями; массивы спонтанных сообщений фармаконадзора без знаменателя, соответствующего числу получавших лечение пациентов с CRSwNP; а также полные тексты не на английском языке. Обзоры, метаанализы, клинические рекомендации, согласительные документы и экспертные статьи использовали только для описания контекста и проверки списков литературы.

Для гармонизации данных эозинофилию определяли как BEC >0,5 × 10^9/л, ГЭ — как BEC ≥1,5 × 10^9/л (≥1 500 клеток/мкл), а тяжёлую ГЭ — как BEC >5,0 × 10^9/л, если эти категории можно было непосредственно сопоставить с опубликованными данными. Пороговые значения отдельных исследований, включая ≥3,0 × 10^9/л, сохраняли как отдельные исходы, а не объединяли с основным порогом ГЭ. Если определения исходных исследований отличались от этих гармонизированных категорий, сохраняли исходные определения.

2.3. Источники информации и стратегия поиска

Поиск в PubMed/MEDLINE проводили от начала индексирования до 15 сентября 2026 г. В ответ на замечания рецензентов поиск расширили на Embase.com от начала индексирования до 5 октября 2026 г., адаптировав ту же концептуальную стратегию к этой базе данных. На этапе электронного поиска языковые фильтры и ограничения по дате не применяли; критерии включения и исключения использовали затем при скрининге. Полные стратегии поиска и даты поиска в каждой базе данных представлены в дополнительном приложении 1.

2.4. Отбор исследований и извлечение данных

Два рецензента независимо оценивали записи на соответствие заранее заданным критериям включения и исключения; разногласия разрешали путём обсуждения и достижения консенсуса. Для каждого исключённого полного текста указывали одну основную причину исключения. Данные извлекали в структурированный основной массив, охватывавший дизайн исследования, условия проведения, популяцию, размер выборки, применение дупилумаба, длительность наблюдения, показатель BEC/AEC и единицы измерения, пороги эозинофилии/ГЭ, числители и знаменатели для событий, временную динамику, сохранение или разрешение эозинофилии, предикторы, изменение терапии, эозинофильные органные осложнения и сведения, необходимые для оценки риска систематической ошибки.

Извлечённые числовые значения сохраняли в опубликованном виде. Средние и медианы друг в друга не пересчитывали. Единственной гармонизацией единиц было точное размерностное преобразование: 1 × 10^9/л = 1 000 клеток/мкл. Если точное число событий отсутствовало, числители не восстанавливали из округлённых процентов.

2.5. Связывание когорт и независимость данных

Поскольку несколько публикаций из реальной клинической практики происходили из одних и тех же центров, регистров или исследовательских сетей, число публикаций не считали эквивалентом числа независимых когорт. Независимость когорт оценивали отдельно для каждого исхода с учётом исследовательских центров, исследователей, периодов набора, принадлежности к регистру/сети, характеристик выборок и интервалов наблюдения. Когда перекрытие было правдоподобным, а разделение на уровне пациентов не было документировано, публикации консервативно связывали и не включали одновременно как независимые единицы в одну объединённую оценку. Для соответствующего количественного исхода использовали наиболее крупную или наиболее информативную публикацию, тогда как связанные сопутствующие публикации могли предоставлять уникальные

неперекрывающиеся исходы или временные точки. Это правило применяли проспективно на всех этапах обобщения данных, чтобы свести повторный учёт к минимуму.

2.6. Исходы

Основным количественным исходом была доля получавших дупилумаб пациентов с CRSwNP, у которых после начала лечения развилась ГЭ при пороге ≥1 500 клеток/мкл. Вторичные исходы включали ГЭ с более высокими пороговыми значениями (в том числе ≥3 000 клеток/мкл, если это было явно указано), продольную динамику BEC/AEC, транзиторную эозинофилию в сравнении с персистирующей или разрешившейся, предикторы возникновения ГЭ на фоне лечения или её сохранения, окончательную смену либо отмену терапии, явно обусловленную эозинофилией/ГЭ, и тяжёлые эозинофильные органные осложнения. Исходы, по которым имелось менее трёх независимых и достаточно сопоставимых когорт, не включали в метаанализ и обобщали описательно. Продольную динамику BEC/AEC не объединяли как средние внутрииндивидуальные изменения, поскольку дисперсии парных изменений или корреляции между исходными и последующими значениями, как правило, отсутствовали, а исследования различались по используемому статистическому показателю и временным точкам оценки.

2.7. Риск систематической ошибки и определённость доказательств

Риск систематической ошибки в наблюдательных когортах, предоставлявших данные о частоте исходов, оценивали с помощью контрольного перечня критической оценки когортных исследований Института Джоанны Бриггс (JBI),[13] применяя его к отдельным исходам, а не для расчёта числового показателя качества. Особое внимание уделяли отбору участников, установлению воздействия и исходов, полноте и длительности наблюдения, а также систематичности мониторинга эозинофилов. В заранее предусмотренном анализе чувствительности исключали когорты, признанные имеющими высокий риск систематической ошибки при оценке кумулятивной частоты ГЭ.

Определённость доказательств оценивали отдельно для каждого заранее заданного исхода по системе GRADE — «Оценка, разработка и экспертиза рекомендаций».[14] Поскольку основная доказательная база состояла из нерандомизированных наблюдательных когорт и не анализировалась как сравнительные эффекты лечения в рандомизированных исследованиях, исходный уровень определённости был низким. Далее рассматривали риск систематической ошибки, несогласованность, косвенность, неточность и публикационное смещение. Уровень не повышали при отсутствии большого сравнительного эффекта, убедительного градиента «доза–ответ» или такого характера остаточного смешивания, который повышал бы уверенность в оценке.

2.8. Статистический анализ

Для основного исхода ГЭ доли объединяли по независимым когортам с помощью биномиально-нормальной обобщённой линейной смешанной модели (GLMM) со случайными эффектами, логит-функцией связи и оцениванием методом максимального правдоподобия.[15] Исследования без событий включали непосредственно в биномиальную функцию правдоподобия без поправки на непрерывность. Основную модель и все анализы чувствительности GLMM рассчитывали в рамках одного зафиксированного вычислительного процесса с адаптивной квадратурой Гаусса–Эрмита с семью узлами; численную устойчивость проверяли с помощью квадратуры более высокого порядка. Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали в логит-шкале и обратно преобразовывали в доли. В анализе чувствительности с учётом риска систематической ошибки ту же модель повторяли после исключения когорт с высоким риском при выявлении кумулятивной ГЭ. Вычислительную реализацию и численные настройки сохраняли неизменными в основном анализе и анализах чувствительности.

В дополнительных анализах чувствительности с преобразованными долями межисследовательскую дисперсию оценивали методом ограниченного максимального правдоподобия (REML),[16] а для статистических выводов, когда это было применимо, использовали поправку Хартунга–Кнаппа–Сидика–Йонкмана

(HKSJ).[17, 18] Статистическую неоднородность характеризовали с помощью Q-критерия Кохрана, I^2 и τ^2 в соответствии с принятыми рекомендациями по количественной оценке и интерпретации неоднородности.[19] Однако эти показатели интерпретировали вместе с клиническим и методологическим разнообразием, а не как самостоятельные правила принятия решений. Редкие исходы, касающиеся окончательного изменения терапии и тяжёлых эозинофильных органных осложнений, анализировали отдельно и считали поисковыми из-за малого числа событий и неидентичных клинических определений.

Результаты по предикторам объединяли только тогда, когда как минимум три независимых исследования оценивали достаточно совместимую пару «предиктор–исход» с использованием сопоставимых показателей эффекта; в остальных случаях их обобщали качественно. Воронкообразные графики и регрессию Эггера[20] не применяли к исходам, представленным менее чем в 10 независимых исследованиях, в соответствии с рекомендациями Кокрейна об ограниченной мощности и интерпретируемости тестов эффектов малых исследований при небольшом числе доступных работ.[12] Все количественные анализы основывались исключительно на опубликованных данных, пригодных для извлечения.

3. Результаты

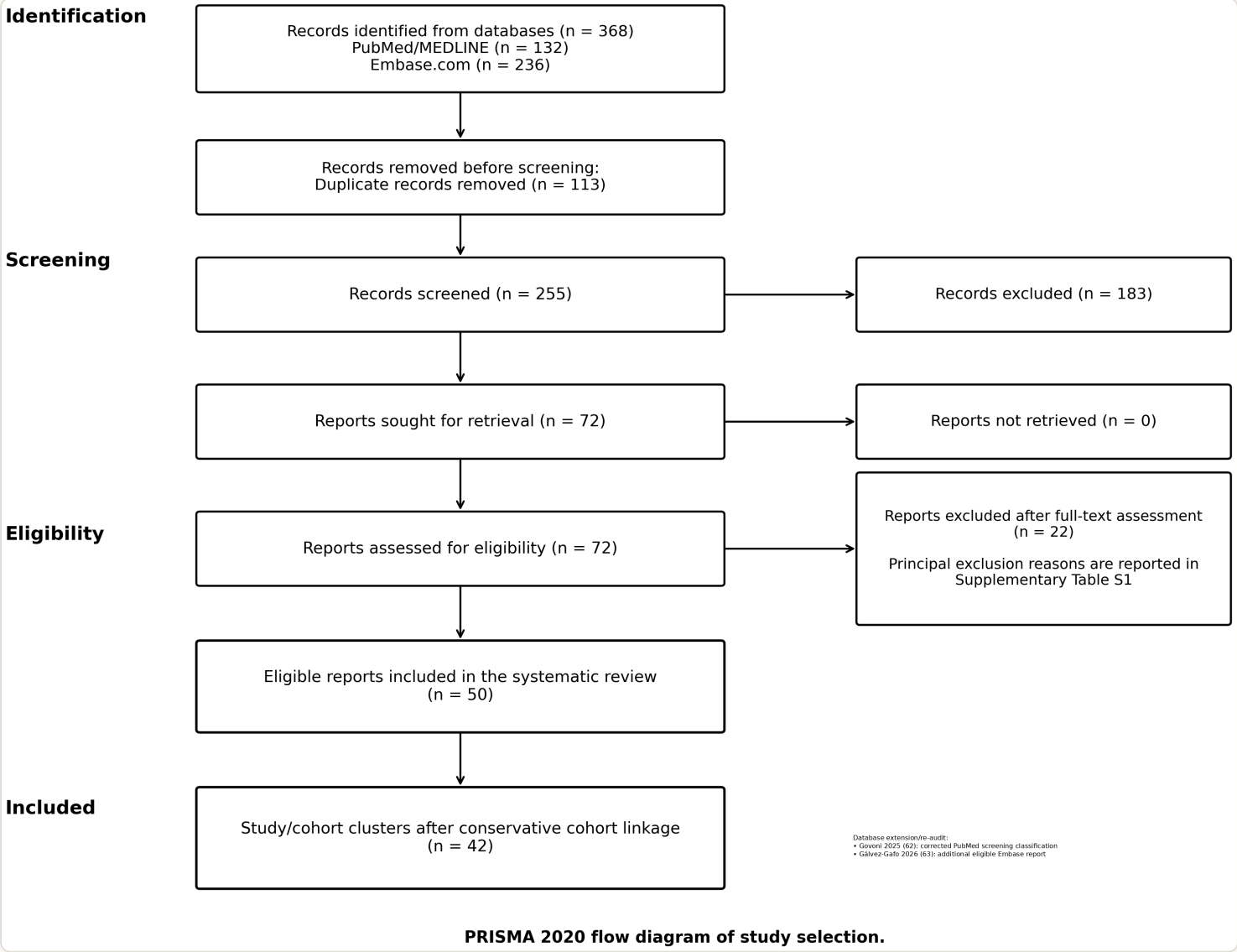
3.1. Отбор исследований

Объединённый поиск по базам данных выявил 368 записей: 132 в PubMed/MEDLINE и 236 в Embase.com. После удаления 113 дубликатов скрининг названий/аннотаций прошли 255 уникальных записей; на этом этапе исключили 183 записи. Полные тексты были запрошены и получены для 72 публикаций; после полнотекстовой оценки исключили 22, в результате осталось 50 подходящих публикаций. После консервативного связывания публикаций, основанных на одних и тех же или потенциально перекрывающихся популяциях, эти 50 публикаций соответствовали 42 кластерам исследований/когорт в качественной доказательной базе (рис. 1). Повторная проверка результатов PubMed исправила одну ошибку скрининга названий/аннотаций (Govoni 2025), а расширение поиска на Embase добавило одну подходящую публикацию (Gálvez-Gafo 2026). Полные стратегии поиска и даты поиска в каждой базе данных представлены в дополнительном приложении 1; исключения на этапе полнотекстовой оценки по отдельным публикациям перечислены в дополнительной таблице S1.

3.2. Характеристики включённых доказательств и независимость когорт

Подходящая литература включала апостериорные анализы программы рандомизированных исследований SINUS и преимущественно наблюдательные данные реальной клинической практики, в том числе проспективные, ретроспективные, многоцентровые, одноцентровые, сравнительные и продольные когорты. Длительность наблюдения варьировала от последовательных оценок на ранних сроках в первые месяцы лечения до приблизительно 3–4 лет в публикациях о длительном наблюдении. Исследуемые популяции различались по размеру, условиям проведения исследований, интенсивности мониторинга, исходному числу эозинофилов и представлению данных об абсолютном числе эозинофилов или их числе в крови. Характеристики всех подходящих публикаций и их роль в анализе отдельных исходов обобщены в таблице 1.

Несколько публикаций происходили из одних и тех же центров, регистров или исследовательских сетей. Поэтому потенциальное перекрытие учитывали консервативно на уровне отдельных исходов: публикации не считали независимыми, если невозможно было установить, что пациенты не совпадают, тогда как сопутствующие публикации могли предоставлять уникальные неперекрывающиеся исходы или временные точки. Решения о связывании когорт для каждой публикации и их последствия для анализа подробно представлены в таблице 1. Число публикаций, предоставлявших сведения по определённому направлению, не приравнивали к числу независимых когорт, входивших в количественную оценку.



PRISMA 2020 flow diagram of study selection.

- **Рис. 1. Блок-схема отбора исследований PRISMA 2020.** Объединённый поиск выявил 368 записей: 132 в PubMed/MEDLINE и 236 в Embase.com. После удаления 113 дубликатов скрининг прошли 255 записей; 183 записи были исключены при оценке названий/аннотаций. Полнотекстовую оценку прошли 72 публикации; 22 исключены, а 50 соответствовали критериям включения. После консервативного связывания когорт 50 подходящих публикаций соответствовали 42 кластерам исследований/когорт.

Выявление. Записи, выявленные в базах данных: n = 368; PubMed/MEDLINE — n = 132, Embase.com — n = 236. До скрининга удалены дубликаты: n = 113.
Скрининг. Проверены записи: n = 255; исключены записи: n = 183. Публикации, полные тексты которых запрашивали: n = 72; не получено полных текстов: n = 0.
Соответствие критериям включения. Оценены публикации: n = 72. После полнотекстовой оценки исключены публикации: n = 22; основные причины исключения приведены в дополнительной таблице S1.
Включение. Подходящие публикации, включённые в систематический обзор: n = 50. Кластеры исследований/когорт после консервативного связывания когорт: n = 42.
Проверка после расширения поиска по базам данных. Govoni 2025[62] — исправлена классификация при скрининге PubMed; Gálvez-Gafo 2026[63] — дополнительная подходящая публикация из Embase.

- **Таблица 1. Характеристики включённых публикаций и их роль в анализе.**

Исследование/ публикация	Дизайн	Популяция/место проведения	N	Наблюдение	Основной вклад в данные, касающиеся эозинофилов	Связь с другими когортами/роль в анализе

Исследование/ публикация	Дизайн	Популяция/место проведения	N	Наблюдение	Основной вклад в данные, касающиеся эозинофилов	Связь с другими когортами/роль в анализе
Wechsler 2022 [4]	Объединённый апостериорный анализ РКИ	Международное исследование; SINUS-24/52	292 пациента с хроническим полипозным риносинуситом (CRSwNP), получавших дупилумаб	24–52 недели	Ориентир по динамике числа эозинофилов в крови (BEC) и безопасности, полученный в клинических исследованиях	Основная публикация по связанным клиническим исследованиям/ ориентир
Hamilton 2021 [2]	Апостериорный анализ биомаркеров в РКИ	Международное исследование; программа SINUS	Подгруппа пациентов с CRSwNP в клиническом исследовании	Наблюдение в рамках клинического исследования	Данные о биомаркере BEC при продольном наблюдении	Сопутствующая публикация; не учитывать независимо от Wechsler
Pecorari 2026 [28]	Проспективное наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Турин, Италия	31	12 месяцев	Динамика BEC	Связано с серией туринских исследований; при перекрытии данных отдельно не используется в основном анализе динамики
Mocellin 2023 [26]	Ретроспективное наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Генуя, Италия	23	6 месяцев	Динамика BEC	Использование на уровне отдельных исходов с учётом перекрытия генуэзских данных
Seys 2025 (CHRINOSOR) [29]	Многоцентровое когортное исследование в реальной клинической практике	Европейская когорта CHRINOSOR	752; популяция для анализа эффективности — 612	52 недели	Контекстные данные о BEC при продольном наблюдении	Независимая когорта, если не доказано перекрытие данных регистра
Loperfido 2023 [30]	Ретроспективное многоцентровое исследование в реальной клинической практике	Рим, Италия	130	18 месяцев	Частота гиперэозинофилии (ГЭ) + динамика	Возможно перекрытие с DUPIREAL
Kemp 2024 [5]	Проспективное многоцентровое исследование в реальной клинической практике	Нидерланды/Бельгия	218 — когорта оценки риска с наблюдением ≥1 года; 334 — более широкая когорта	≥1 года/до 96 недель	Частота ГЭ для основного анализа; предикторы; динамика	Независимая когорта
Caminati 2025 [8]	Проспективное многоцентровое исследование в реальной клинической практике	13 итальянских пульмонологических центров	195 — смешанная когорта пациентов с респираторными заболеваниями	До 30 месяцев	Сроки возникновения, предикторы, симптомы, тяжёлые события	Смешанная популяция с астмой/CRSwNP; не используется для основного анализа частоты при CRSwNP
Vinciguerra 2022 [31]	Проспективное наблюдательное исследование	Милан, Италия	21	Последовательные обследования на ранних сроках наблюдения	Ведение пациентов с ГЭ/обеспечение безопасности	Связанная предшествующая публикация
Böscke 2023 [6]	Ретроспективное когортное исследование в реальной клинической практике	Любек, Германия	41	12 месяцев	Частота ГЭ для основного анализа + динамика	Независимая когорта
Buchheit 2022 [32]	Проспективное клиническое когортное исследование механизмов действия	США; респираторное заболевание, обостряемое ацетилсалициловой кислотой (AERD)	22	3 месяца	Динамика числа эозинофилов в периферической крови	Соответствие популяции критериям включения сохранялось для конкретных исходов
Saccardo 2025 [33]	Сравнительное когортное исследование в реальной клинической практике	Падуя, Италия	58 — подгруппа дупилумаба	6 месяцев	Динамика BEC	Потенциально связанная публикация; повторно не учитывалась
De Corso 2026 DIBE	Историко-проспективное многоцентровое исследование в реальной клинической практике	14 итальянских центров DUPIREAL	564	≥12 месяцев	Частота ГЭ для основного анализа; временные фенотипы; безопасность	Основная итальянская когорта

Исследование/ публикация	Дизайн	Популяция/место проведения	N	Наблюдение	Основной вклад в данные, касающиеся эозинофилов	Связь с другими когортами/роль в анализе
Trimarchi 2022 [34]	Наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Сан-Раффаэле, Милан	21	6 месяцев	Случаи ГЭ + ранняя динамика	Связанная сопутствующая публикация
Ledda 2023 [35]	Проспективное наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Кальяри, Италия	21	10 месяцев	Динамика BEC; описательные данные о ГЭ	Независимая когорта
De Corso 2024 [36]	Одноцентровое исследование в реальной клинической практике	Рим, Италия	74	12 месяцев	Подробные данные об изменении числа эозинофилов во времени	Подгруппа/ предшествующее исследование DIBE
Galletti 2024 [37]	Многоцентровое наблюдательное исследование	Сицилия, Италия	170	12 месяцев	Динамика BEC; транзиторная ГЭ	Потенциально связано с другими публикациями той же исследовательской группы
Galletti 2025 EOM [38]	Наблюдательное когортное исследование	Мессина/Сицилия	22	6 месяцев	Динамика BEC	Потенциально связано с другими публикациями той же исследовательской группы
Minagawa 2022 [39]	Ретроспективное когортное исследование	Япония	62	1 год	Динамика BEC	Вероятно, предшествует более позднему исследованию Minagawa
Tajiri 2024 [40]	Проспективное когортное исследование в реальной клинической практике	Япония	16	48 недель	Динамика BEC	Независимая когорта, если не выявлено перекрытие
Rosso 2024 [41]	Ретроспективное когортное исследование смены терапии	Италия; две многопрофильные клиники	20	18 месяцев	Динамика BEC после смены терапии	Перекрытие итальянских данных требует осторожности
Pecorari 2023 [25]	Наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Турин, Италия	52	12 месяцев	Динамика BEC	Основная туринская публикация для представленного рисунка динамики
Piazzetta 2023 [42]	Наблюдательное когортное исследование	Катандзаро, Италия	14	24 недели	Динамика числа эозинофилов в периферической крови	Возможно перекрытие с более поздней местной когортой
Al-Ahmad 2025 [43]	Проспективное длительное когортное исследование	Кувейт	109	2 года	Долгосрочная динамика BEC	Вероятно, связано с более ранним исследованием Al-Ahmad
De Corso 2025 [44]	Двухлетнее когортное исследование деэскалации терапии в реальной клинической практике	Рим, Италия	148	24 месяца	Длительное ведение/ персистирующая эозинофилия	Высокая вероятность перекрытия итальянских данных
Alghamdi 2025 [45]	Ретроспективное когортное исследование интервалов между введениями препарата	Саудовская Аравия	42	2 года	BEC в периоды введения препарата каждые 2/каждые 4 недели	Независимая когорта
Galletti 2023 [46]	Когортное исследование в реальной практике оказания медицинской помощи третичного уровня	Мессина, Италия	63	12 месяцев	Сроки возникновения транзиторной ГЭ	Потенциально связано с другими публикациями той же исследовательской группы
Domínguez-Sosa 2024 [24]	Ретроспективное когортное исследование в реальной	Канарские острова, Испания	42	12 месяцев; уменьшение n со временем	Данные об отсутствии случаев ГЭ для основного анализа + динамика	Независимая когорта

Исследование/ публикация	Дизайн	Популяция/место проведения	N	Наблюдение	Основной вклад в данные, касающиеся эозинофилов	Связь с другими когортами/роль в анализе
	клинической практике					
Rampi 2023 [9]	Двухлетнее наблюдательное исследование	Милан, Италия	60	24 месяца	Транзиторная и персистирующая ГЭ; ранний предиктор	Основное продлённое исследование с продольным наблюдением
Bertolini 2026 [47]	Ретроспективное сравнительное когортное исследование	Генуя, Италия	41 — подгруппа дупилумаба	Наблюдение в рамках исследования	Изменение числа эозинофилов, специфичное для дупилумаба	Возможно перекрытие генуэзских данных
Sarnoch 2024 [7]	Ретроспективное продольное исследование в реальной клинической практике	Гамбург, Германия	104	До 22 месяцев	Долгосрочная динамика ВЕС; безопасность при >3,0	Основная гамбургская публикация
Ottaviano 2022 [23]	Наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Падуя, Италия	47	12 месяцев; неполное длительное наблюдение	Частота ГЭ для основного анализа + разрешение	Кандидат на основную публикацию по исходу ГЭ
Albrecht 2023 [27]	Продольное когортное исследование в реальной клинической практике	Тюбинген, Германия	81	12 месяцев	Динамика ВЕС + случай гиперэозинофильного синдрома (ГЭС)	Независимая когорта
Al-Ahmad 2024 [48]	Проспективное когортное исследование	Кувейт	29	2 года	Контекстные данные о ВЕС при продольном наблюдении/ предикторах	Вероятно, предшествующее исследование/ подгруппа публикации 2025 года
Kiricsi 2024 [22]	Многоцентровое когортное исследование в реальной клинической практике	8 венгерских центров	135	6 месяцев — все пациенты; 12 месяцев — подгруппа	Частота ГЭ для основного анализа + разрешение/ безопасность	Независимая когорта
Minagawa 2025 [49]	Ретроспективное длительное когортное исследование	Япония	60	3 года	Долгосрочная динамика ВЕС	Вероятно, продолжение наблюдения за когортой 2022 года
Jansen 2023 [50]	Ретроспективное продольное когортное исследование	Гамбург, Германия	40	13 месяцев	Динамика ВЕС	Вероятно, перекрывается с Sarnoch
Lombardo 2024 [51]	Наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Южная Италия	40	42 недели	Ранняя динамика ВЕС	Перекрытие не установлено
Orlando 2025 [52]	Ретроспективное длительное когортное исследование	Флоренция, Италия	70	До 48 месяцев	Долгосрочная динамика; тяжёлые органные события	Возможно перекрытие с многоцентровой публикацией по 123 пациентам
Orlando 2026 [53]	Многоцентровое исследование в реальной клинической практике	Многоцентровая когорта из 7 центров	123	12 месяцев	Динамика ВЕС; изменение терапии	Основная публикация на уровне отдельных исходов для периода ≤12 месяцев
Piatti 2025 [54]	Продольное когортное исследование биологической терапии	Милан, Италия	23 — подгруппа дупилумаба	24 месяца	Контекстные данные продольного наблюдения/ цитологии	Возможно перекрытие с DUPIREAL; несогласованность знаменателя
Stryjewska-Makuch 2025 [55]	Анализ клинической серии случаев/ когорты	Польша	Всего 43; дупилумаб — 20	Последовательный мониторинг	Исходный ВЕС и повышение на фоне лечения до 3 500 клеток/мкл; о случаях ГЭС не сообщалось	Независимая когорта, если не выявлено перекрытие; точное число случаев ГЭ не сообщалось
Aluisio 2026 [56]	Проспективное наблюдательное сравнительное когортное исследование	CRSwNP; дупилумаб в сравнении с функциональной эндоскопической хирургией околоносовых пазух (FESS)	Всего 44	6 месяцев	Число эозинофилов в крови измерялось исходно и через 6 месяцев; значения для группы дупилумаба требуют точного извлечения	Возможно перекрытие с другими публикациями той же исследовательской сети; независимость не установлена

Исследование/ публикация	Дизайн	Популяция/место проведения	N	Наблюдение	Основной вклад в данные, касающиеся эозинофилов	Связь с другими когортами/роль в анализе
					из таблицы первоисточника	
Di Girolamo 2026 [57]	Наблюдательное когортное исследование в реальной клинической практике	Муковисцидоз + тяжёлый CRSwNP	10	6 месяцев	Оценивалось число эозинофилов в крови; о значимых изменениях не сообщалось	Когорта особой популяции; независимая, если не выявлено перекрытие
Mormile 2026 [58]	Проспективное когортное исследование в реальной клинической практике	Заболевания 2-го типа; подгруппа CRSwNP	Всего 66; CRSwNP — 54	24 месяца	Всего ГЭ у 10/66; в 9/10 случаев ГЭ показанием к терапии был CRSwNP; не было связанного с эозинофилами поражения органов/ отмены терапии	Вероятно частичное перекрытие с DUPIREAL через Неаполь, Университет Федерико II/Cantone; независимость не продемонстрирована
La Mantia 2024 [59]	Проспективное контролируемое исследование в реальной клинической практике	CRSwNP; дупилумаб в сравнении с контрольной группой кортикостероидной терапии	Дупилумаб — 60 + контроль — 60	6 месяцев	Число эозинофилов в крови — вторичная конечная точка; значимого межгруппового различия не было	Возможное перекрытие данных сицилийской сети требует проверки
Bärhold 2026 [60]	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование	Отобранные пациенты с CRSwNP, одновременно получавшие два биологических препарата, направленных на воспаление 2-го типа	Всего 34; дупилумаб получали 32	Наблюдение в реальной клинической практике	Данные по безопасности/ ведению: один клинически значимый случай ГЭ; влияние на биологию эозинофилов смешивалось с эффектом сопутствующей терапии против IL-5/IL-5R	Независимая публикация; не подходит для объединённого анализа частоты ГЭ при монотерапии дупилумабом
Galletti 2026 EOM [61]	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование	Сицилия, Италия; тяжёлый CRSwNP + эозинофильный средний отит	48	12 месяцев	BEC при продольном наблюдении: исходно, через 6 и 12 месяцев; отсутствует пригодное для анализа число случаев ГЭ ≥1 500	Связано с Galletti 2025; использовать публикацию 2026 года как наиболее информативную; повторно не учитывать
Govoni 2025 [62]	Многоцентровое наблюдательное исследование в реальной клинической практике	Парма/Пьяченца, Италия	Первоначально получали лечение 72; когорта анализа эффективности — 65	3–24 месяца	BEC при продольном наблюдении; отмена терапии в связи с эозинофилией; эозинофильные клинические события	Независимая когорта; в качестве знаменателя для анализа безопасности сохранена популяция, первоначально получавшая препарат
Gálvez-Gafo 2026 [63]	Проспективное сравнительное исследование в реальной клинической практике	Мадрид, Испания	Всего 25 пациентов, получавших биологическую терапию; знаменатель для подгруппы дупилумаба не зафиксирован по первоисточнику	12 месяцев	Данные о BEC при продольном наблюдении отдельно для каждого препарата	Независимая публикация по конкретному исходу; только качественный вклад; не включена в основной объединённый анализ ГЭ или рис. 3

Включённые публикации представлены на уровне отдельных отчётов об исследованиях. Несколько публикаций по одной и той же или потенциально перекрывающейся популяции пациентов связывали между собой до обобщения данных и не учитывали как независимые когорты, если они предоставляли данные по одному и тому же исходу.
AEC — абсолютное число эозинофилов; BEC — число эозинофилов в крови; CRSwNP — хронический полипозный риносинусит; EOM — эозинофильный средний отит; ГЭ — гиперэозинофилия.
Методологическое примечание: объединённый поиск выявил 50 подходящих публикаций, соответствующих 42 кластерам исследований/когорт. Пригодность для количественного анализа определялась связыванием когорт отдельно для каждого исхода, а не числом публикаций.

3.3. Основной исход: гиперэозинофилия ≥1 500 клеток/мкл после начала лечения

Шесть независимых когорт предоставили пригодные для извлечения числители и знаменатели для ГЭ после начала лечения при заранее заданном пороге ≥1 500 клеток/мкл. Они включали 1 047 пациентов, получавших дупилумаб, и 172 случая ГЭ. Доли в отдельных когортах варьировали от 0% до 28,9%. Биномиально-нормальная GLMM со случайными эффектами дала объединённую долю пациентов с ГЭ 7,9% (95% ДИ 2,8%–20,1%) при существенной межисследовательской неоднородности в логит-шкале ($\tau = 1,19$). Когорты без событий сохраняли без поправки на непрерывность (рис. 2).

В шести включённых когортах наблюдаемая доля пациентов с ГЭ варьировала от 0% до 28,9%; при этом существенно различались интенсивность мониторинга, длительность и полнота наблюдения, а также выявление бессимптомной ГЭ. Числители, знаменатели, оценки и роль в анализе для каждого исследования представлены в таблице 2.[5, 6, 21–24]

3.4. Анализ чувствительности с учётом риска систематической ошибки

Повторная оценка риска систематической ошибки для конкретного исхода, проведённая независимо от величины эффекта и основанная на дизайне исследования, графике мониторинга, полноте наблюдения и установлении исхода, отнесла Kiricsi и Ottaviano к высокому риску при выявлении кумулятивной ГЭ. Kemp, Böscke, DIBE и Domínguez-Sosa были отнесены к категории «некоторые опасения/умеренный риск». Domínguez-Sosa сохранили, поскольку, несмотря на неполноту продольного наблюдения, в публикации сообщалось о плановых оценках BEC. Ottaviano осталось в категории высокого риска, поскольку кумулятивное наблюдение было существенно ограничено выбыванием участников. Полные оценки и их обоснования представлены в дополнительной таблице S2.

Таким образом, пересмотренный анализ чувствительности с учётом риска систематической ошибки исключает только две когорты с высоким риском и сохраняет четыре исследования: 166 случаев ГЭ среди 865 пациентов. При той же спецификации GLMM объединённая доля составила 12,1% (95% ДИ 3,9%–32,0%; $\tau = 1{,}06$). В отдельном анализе чувствительности с крайне строгими требованиями к выявлению событий/полноте данных, ограниченном Kemp, Böscke и DIBE (166/823), объединённая доля составила 20,7% (95% ДИ 14,6%–28,4%; $\tau = 0{,}30$). Последовательное повышение оценок в этих анализах указывает на чувствительность к составу включённых исследований и особенностям выявления исхода, но не доказывает, что интенсивность мониторинга является единственным объяснением межисследовательской неоднородности.

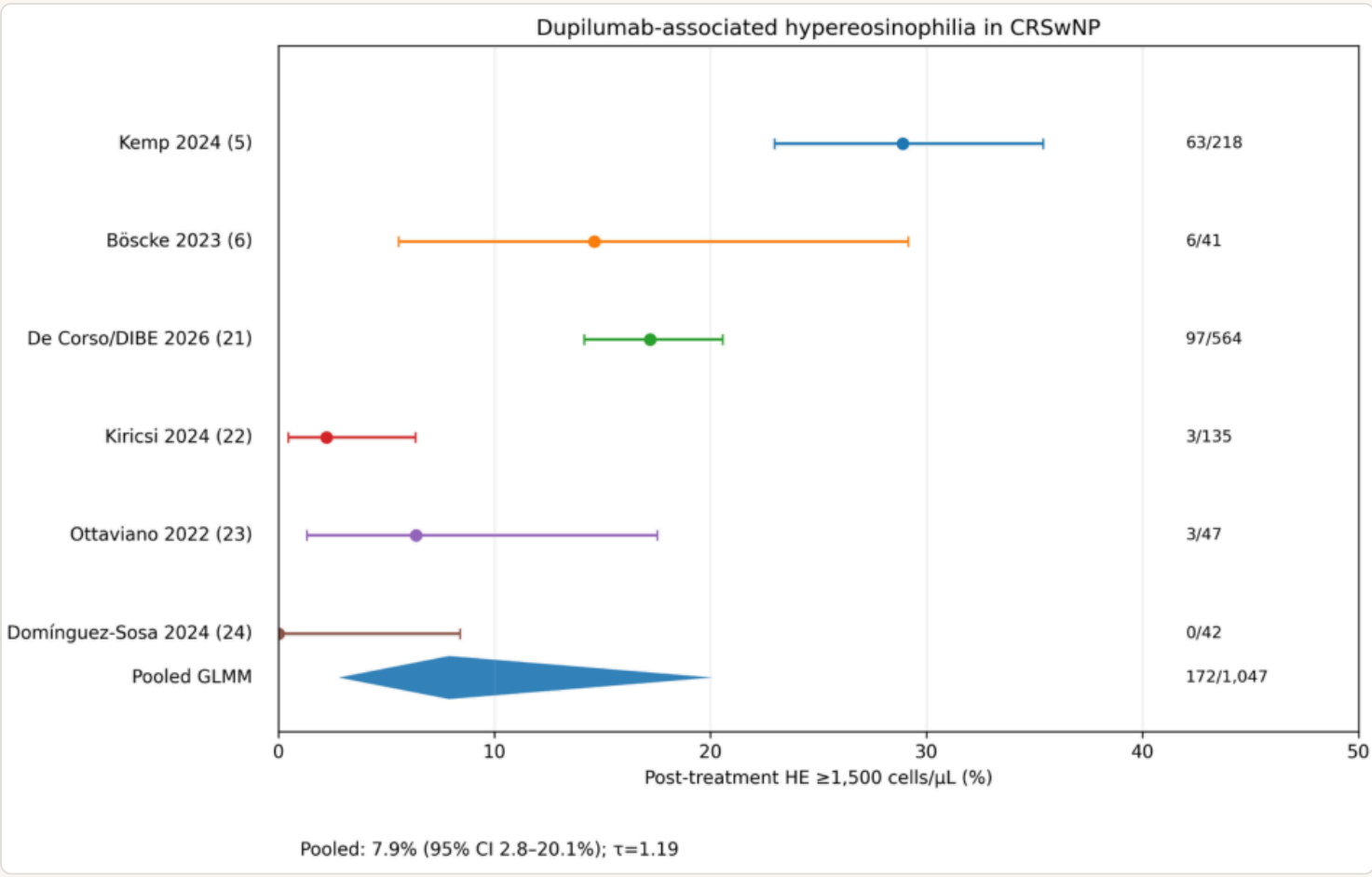
3.5. Продольная динамика числа эозинофилов в крови

Обобщение продольной динамики BEC/AEC основывалось на семи независимых когортах или когортах без перекрытия данных по соответствующему исходу, в которых имелось как минимум три временные точки с числовыми значениями, пригодными для непосредственного извлечения. В исследованиях показатели центральной тенденции обычно повышались в первые 1–6 месяцев после начала лечения дупилумабом и впоследствии снижались к исходным или более низким значениям, хотя величина пика и время его достижения существенно различались (рис. 3, таблица 2).[7, 25–27]

Эти траектории отражают средние или медианы на уровне исследований и потому не описывают индивидуальные пиковые значения или верхний хвост распределения числа эозинофилов. Следовательно, показатели центральной тенденции в когорте могли оставаться ниже порога ГЭ, несмотря на развитие ГЭ у части пациентов. Точные значения из первоисточников и доступные показатели разброса представлены в таблице 2 и на рис. 3.

Объединённое внутрииндивидуальное изменение не рассчитывали, поскольку графики оценки и показатели центральной тенденции различались, а дисперсии парных изменений или корреляции между исходными и последующими значениями, как правило, отсутствовали. Поэтому на рис. 3 показаны показатели центральной тенденции из первоисточников без пересчёта одного показателя в другой или интерполяции. Помимо общей продольной закономерности, несколько исследований описали временные фенотипы на уровне отдельных случаев или когорт. В когорте DIBE среди пациентов, классифицированных по временному характеру изменений, у 173/272 был ранний транзиторный фенотип, у 81/272 — ранний персистирующий, а у 18/272 — поздний. В связанной когорте Rampi 9/13 случаев ГЭ были транзиторными, тогда как 4/13 сохранялись ≥12 месяцев. Böscke сообщил о повторной ГЭ у трёх из шести пациентов с этим явлением; у двух пациентов в исследовании Sarnoch, у которых значения превышали $3{,}0 \times 10^9$/л, ГЭ впоследствии разрешилась. Во всех трёх случаях ГЭ, возникшей

на фоне лечения в исследовании Kiricsi, показатели вернулись к исходным; разрешение произошло приблизительно в течение 6 недель — 3 месяцев. Эти доли не объединяли, поскольку исследования различались по определениям начала, сохранения и разрешения ГЭ, графикам мониторинга и знаменателям.



• **Рис. 2. Метаанализ со случайными эффектами гиперэозинофилии ≥1 500 клеток/мкл после начала терапии дупилумабом при CRSwNP.** Шесть независимых когорт предоставили данные о 172 случаях ГЭ среди 1 047 получавших лечение пациентов. Биномиально-нормальная GLMM со случайными эффектами дала объединённую долю пациентов с ГЭ 7,9% (95% ДИ 2,8%–20,1%; τ = 1,19). Когорты без событий включали непосредственно в биномиальную функцию правдоподобия без поправки на непрерывность. Доли отдельных исследований показаны с 95% биномиальными доверительными интервалами; ромб обозначает объединённую оценку GLMM.

Заголовок графика: «Гиперэозинофилия, связанная с дупилумабом, при CRSwNP». Горизонтальная ось: НЕ (ГЭ) ≥1 500 клеток/мкл после начала лечения, %. Pooled GLMM — объединённая оценка обобщённой линейной смешанной модели. Число случаев/число пациентов: Kemp 2024[5] — 63/218; Böscke 2023[6] — 6/41; De Corso/DIBE 2026[21] — 97/564; Kiricsi 2024[22] — 3/135; Ottaviano 2022[23] — 3/47; Domínguez-Sosa 2024[24] — 0/42; всего — 172/1 047. Объединённая оценка: 7,9% (95% ДИ 2,8–20,1%); τ = 1,19.

• **Таблица 2. Гиперэозинофилия после начала лечения и динамика числа эозинофилов в крови при продольном наблюдении.**

Область доказательных данных	Исследование/ когорта	N	Определение/ статистическая оценка	Результат	Роль в анализе

Область доказательных данных	Исследование/ когорта	N	Определение/ статистическая оценка	Результат	Роль в анализе
ГЭ ≥1 500 клеток/мкл	Kemp 2024 [5]	218	ГЭ ≥1 500 клеток/мкл	63/218 (28,9%)	Основной объединённый анализ ГЭ
ГЭ ≥1 500 клеток/мкл	Böscke 2023 [6]	41	ГЭ >1 500 клеток/мкл при любом обследовании	6/41 (14,6%)	Основной объединённый анализ ГЭ
ГЭ ≥1 500 клеток/мкл	De Corso 2026 DIBE	564	Абсолютное число эозинофилов (АЕС) >1 500 клеток/мм³ при ≥1 обследовании в ходе наблюдения	97/564 (17,2%)	Основной объединённый анализ ГЭ
ГЭ ≥1 500 клеток/мкл	Kiricsi 2024 [22]	135	ГЭ, возникшая на фоне лечения	3/135 (2,2%)	Основной объединённый анализ ГЭ; исключено из анализа чувствительности из-за высокого риска систематической ошибки
ГЭ ≥1 500 клеток/мкл	Ottaviano 2022 [23]	47	ГЭ ≥1 500 клеток/мкл после начала лечения	3/47 (6,4%)	Основной объединённый анализ ГЭ; исключено из анализа чувствительности из-за высокого риска систематической ошибки
ГЭ ≥1 500 клеток/мкл	Domínguez-Sosa 2024 [24]	42	ГЭ ≥1 500 клеток/мкл после начала лечения	0/42 (0%)	Основной объединённый анализ ГЭ; сохранено в пересмотренном анализе чувствительности с учётом риска систематической ошибки
Динамика ВЕС/АЕС	Pecorari 2023 [25]	52	Медиана; клеток/мкл	Исходно: 455; 3 месяца: 665; 6 месяцев: 725; 12 месяцев: 540	Основная туринская публикация для этого временного интервала; более поздняя публикация Pecorari отдельно не добавлялась
Динамика ВЕС/АЕС	Mocellin 2023 [26]	23	Среднее; клеток/мкл	Исходно: 680; 1 месяц: 720; 3 месяца: 1 140; 6 месяцев: 670	Ранняя генуэзская когорта; более поздняя сравнительная публикация из Генуи не добавлялась
Динамика ВЕС/АЕС	Boscke 2023 [6]	41	Медиана; клеток/мкл	Исходно: 440; 1 месяц: 590; 3 месяца: 730; 6 месяцев: 590; 9 месяцев: 460; 12 месяцев: 500	Независимая когорта из Любека
Динамика ВЕС/АЕС	Sarnoch 2024 [7]	104	Среднее; клеток/мкл	Исходно: 380; 4 месяца: 630; 13 месяцев: 450; 22 месяца: 300	Публикация с более длительным наблюдением/ основная публикация;

Область доказательных данных	Исследование/ когорта	N	Определение/ статистическая оценка	Результат	Роль в анализе
					Jansen исключено как потенциально перекрывающиеся данные о динамике
Динамика BEC/AEC	Albrecht 2023 [27]	81	Среднее; клеток/мкл	Исходно: 472,5; 3 месяца: 714,5; 6 месяцев: 543	Независимая когорта из Тюбингена
Динамика BEC/AEC	Orlando 2026 [53]	123	Среднее; клеток/мкл	Исходно: 456,8; 3 месяца: 925,6; 6 месяцев: 1 022,5; 12 месяцев: 536,6	Для первых 12 месяцев использовалась многоцентровая публикация по 123 пациентам; связанная публикация о длительном наблюдении за 70 пациентами повторно не учитывалась
Динамика BEC/AEC	Ledda 2023 [35]	21	Медиана; клеток/мкл	Исходно: 450; 3 месяца: 860; 10 месяцев: 300	Независимая когорта из Сардинии

Основное обобщение данных о ГЭ включало шесть независимых когорт. Динамика при продольном наблюдении представлена с использованием статистической оценки исходного исследования (среднего или медианы) и указанных в нём временных точек; значения не объединяли как внутрииндивидуальные изменения.
AEC — абсолютное число эозинофилов; BEC — число эозинофилов в крови; ДИ — доверительный интервал; ГЭ — гиперэозинофилия; GLMM — обобщённая линейная смешанная модель; RoB — риск систематической ошибки.
Методологическое примечание: шесть независимых когорт предоставили данные о 172 случаях ГЭ среди 1 047 пациентов. Основная объединённая оценка GLMM составила 7,9% (95% ДИ 2,8%–20,1%; $\tau = 1,19$). Пересмотренный анализ чувствительности с учётом RoB исключает Kiricsi и Ottaviano и сохраняет Kemp, Böscke, DIBE и Domínguez-Sosa (166/865), что даёт 12,1% (95% ДИ 3,9%–32,0%; $\tau = 1,06$). Предыдущий анализ Kemp+Böscke+DIBE (166/823) сохранён отдельно как анализ чувствительности с крайне строгими требованиями к выявлению событий/полноте данных; его результат составил 20,7% (95% ДИ 14,6%–28,4%; $\tau = 0,30$).

3.6. Предикторы возникновения гиперэозинофилии на фоне лечения или её сохранения

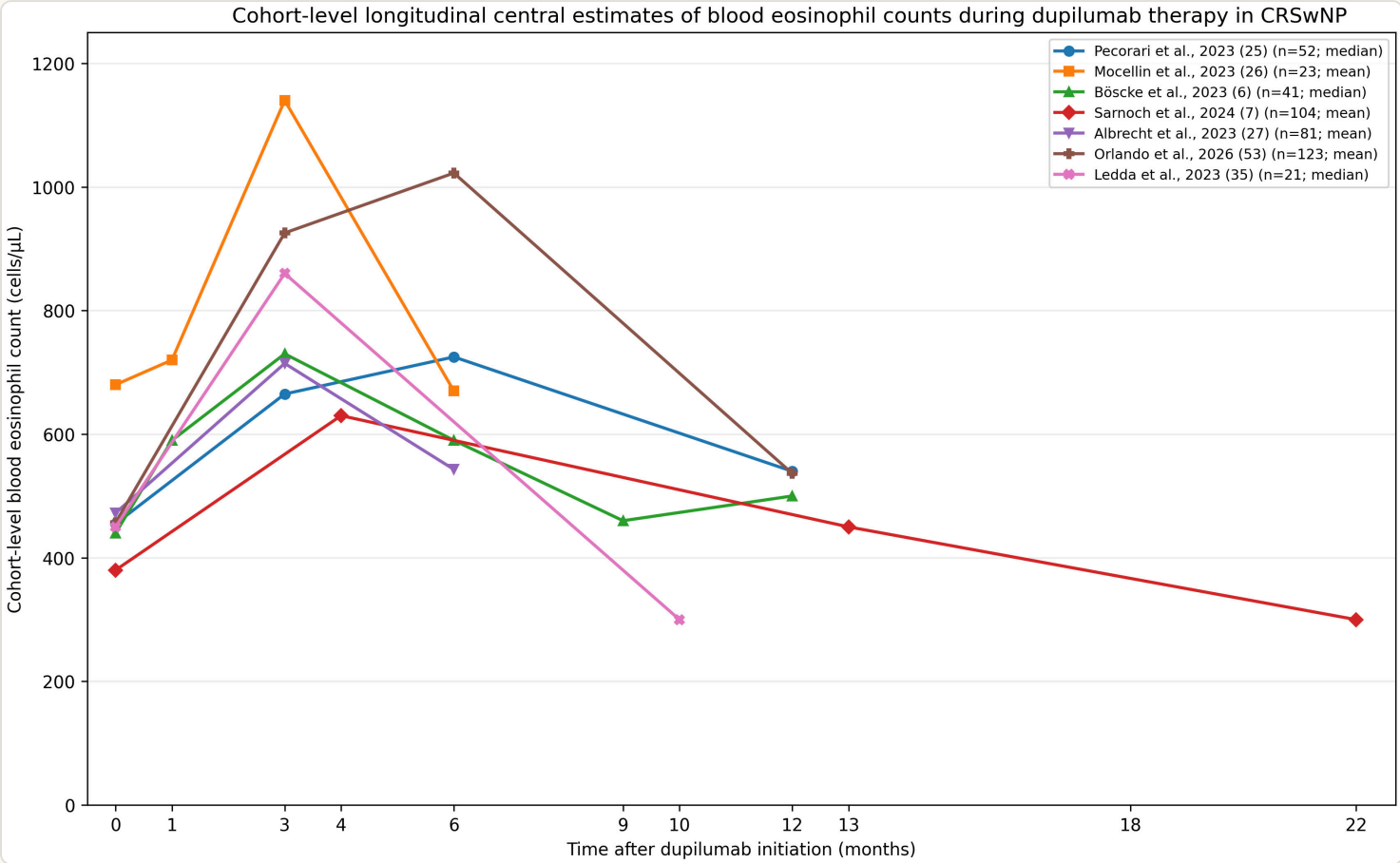
Данные о предикторах были неоднородными и не соответствовали заранее заданному критерию количественного объединения. Наиболее устойчивым признаком было более высокое исходное число эозинофилов. В когорте PolyREG исходный BEC позволял различать пациентов по вероятности последующей выраженной ГЭ, тогда как в других когортах исходное число эозинофилов или их число на ранних сроках лечения связывали с персистирующей ГЭ.[5, 9] Точные пороговые значения, оценки эффекта и ограничения обобщены в таблице 3.

В смешанной когорте пациентов с респираторными заболеваниями исходный BEC 0,5–1,5 × 10^9/л по сравнению с <0,5 × 10^9/л был связан с возникновением ГЭ: отношение рисков (HR) 3,27; 95% ДИ 1,80–5,94; $p < 0,001$.[8] В когорте DUPIREAL из 14 центров эозинофилия крови, индуцированная дупилумабом (DIBE), чаще возникала у пациентов с сопутствующей астмой и применением системных кортикостероидов в анамнезе; DIBE >1 500 клеток/мм³ была связана с нежелательными явлениями лёгкой степени.[21] Поскольку определения, популяции и показатели эффекта различались, эти признаки не объединяли, и ни одно пороговое значение не рассматривали как правило принятия клинических решений, прошедшее внешнюю валидацию (таблица 3).

3.7. Изменение терапии в связи с эозинофилией

В доступных когортах эозинофильные события с клиническими последствиями встречались нечасто. После повторной проверки первоисточников окончательное изменение терапии в связи с эозинофилией было установлено

у 6 из 548 получавших дупилумаб пациентов в четырёх независимых когортах. С учётом малого числа событий, неоднородного выявления и неидентичных определений изменений тактики ведения основное внимание уделяется исходным числам событий и знаменателям, а любую объединённую оценку считают поисковой. Подробные данные по исследованиям и результаты проверки исходов представлены в таблице 3 и дополнительной таблице S4.



• **Рис. 3. Продольная динамика числа эозинофилов в крови на уровне исследований при терапии дупилумабом по поводу CRSwNP.** Представлены показатели центральной тенденции BEC/AEC при продольном наблюдении из семи независимых когорт или когорт без перекрытия данных по соответствующему исходу, в которых имелось как минимум три временные точки с числовыми значениями, пригодными для непосредственного извлечения. Эти траектории не следует интерпретировать как непосредственно сопоставимую динамику отдельных пациентов, поскольку исследования различались по популяциям, графикам наблюдения, полноте наблюдения и обобщающим показателям — средним или медианам. Средние и медианы друг в друга не пересчитывали, неуказанные временные точки не интерполировали и объединённое внутрииндивидуальное изменение не рассчитывали.

Заголовок графика: «Продольные показатели центральной тенденции числа эозинофилов в крови на уровне когорт при терапии дупилумабом по поводу CRSwNP». Вертикальная ось — число эозинофилов в крови на уровне когорты, клеток/мкл; горизонтальная ось — время после начала лечения дупилумабом, месяцы. Легенда: Pecorari и соавт., 2023[25] — n = 52, медиана; Mocellin и соавт., 2023[26] — n = 23, среднее; Böscke и соавт., 2023[6] — n = 41, медиана; Sarnoch и соавт., 2024[7] — n = 104, среднее; Albrecht и соавт., 2023[27] — n = 81, среднее; Orlando и соавт., 2026[53] — n = 123, среднее; Ledda и соавт., 2023[35] — n = 21, медиана. BEC — число эозинофилов в крови; AEC — абсолютное число эозинофилов.

Публикации, для которых нельзя было установить независимость когорты или подходящий знаменатель, соответствующий числу получавших дупилумаб пациентов, сохраняли для описательного обобщения и не добавляли в количественный знаменатель. Когорту одновременного применения двух биологических препаратов также исключили из оценки частоты при монотерапии дупилумабом, поскольку сопутствующая блокада IL-5/IL-5R

непосредственно изменяет биологию эозинофилов (таблица 1, дополнительная таблица S4).

3.8. Тяжёлые эозинофильные органные осложнения

Тяжёлые эозинофильные органные осложнения были выявлены у 4 из 576 пациентов в пяти независимых когортах. События включали ГЭС по сообщению исследователей, тяжёлые эозинофильные осложнения со стороны лёгких/события спектра ЭГПА и один впервые диагностированный случай ЭГПА. Обострение ранее существовавшего ЭГПА описали отдельно, но не учитывали как впервые возникшее органное осложнение. Из-за малого числа событий, неоднородного выявления и неидентичных клинических определений основное внимание уделяется исходным числам событий и знаменателям, а не единой объединённой частоте. Определения в отдельных исследованиях и решения о связывании когорт представлены в таблице 3 и дополнительной таблице S4.

В дополнительных публикациях описывались тяжёлые эозинофильные проявления, однако они не могли предоставить независимые знаменатели, относящиеся именно к CRSwNP, и поэтому использовались только для интерпретации контекста.[8] Поскольку объединённая конечная точка включала клинически связанные, но неидентичные фенотипы, а выявление не было повсеместно систематическим, эту оценку следует считать поисковой.

3.9. Определённость доказательств

Определённость доказательств по GRADE была очень низкой по всем заранее заданным направлениям (дополнительная таблица S5). Для ГЭ ≥1 500 клеток/мкл после начала лечения определённость понизили из-за серьёзного риска систематической ошибки, серьёзной несогласованности и серьёзной неточности; косвенность не считали серьёзной. Две из шести основных когорт имели высокий риск при выявлении кумулятивной ГЭ, а четыре вызывали некоторые опасения/имели умеренный риск. Чувствительность оценки частоты к составу включённых исследований и особенностям выявления, наряду с существенной межисследовательской вариабельностью и широкой неопределённостью, обосновывала понижение уровня. Публикационное смещение нельзя было формально оценить при наличии менее 10 независимых когорт; уровень не понижали только из-за невозможности выполнить формальный тест.

Определённость также была очень низкой для окончательного изменения терапии в связи с эозинофилией из-за серьёзной косвенности и очень серьёзной неточности — 6 событий/548 пациентов, а для тяжёлых эозинофильных органных осложнений — из-за серьёзного риска систематической ошибки, серьёзной косвенности и очень серьёзной неточности — 4 события/576 пациентов. Определённость в отношении продольной динамики BEC/AEC была очень низкой из-за неоднородности сроков оценки, статистических показателей, полноты наблюдения и формата представления данных, а также отсутствия корректной объединённой оценки внутрииндивидуального изменения. Полученная оценка определённости относится к качественной временной закономерности, а не к единой количественной величине.

4. Обсуждение

4.1. Основные результаты

Ключевая мысль этого обзора — различие между частым лабораторным феноменом, возникающим на фоне лечения, и гораздо более редким эозинофильным фенотипом с клиническими последствиями. Шесть независимых когорт предоставили данные о 172 случаях ГЭ среди 1 047 получавших лечение пациентов; объединённая доля пациентов с ГЭ составила 7,9% (95% ДИ 2,8%–20,1%; τ = 1,19). Исключение двух когорт с высоким риском при выявлении кумулятивной ГЭ повысило объединённую оценку до 12,1% (95% ДИ 3,9%–32,0%; τ = 1,06), тогда как отдельный анализ чувствительности по трём когортам с крайне строгими требованиями к выявлению событий/полноте данных дал 20,7% (95% ДИ 14,6%–28,4%; τ = 0,30). Вариабельность сообщаемой частоты ГЭ, вероятно, по крайней мере отчасти отражает различия в выявлении, включая сроки и частоту измерений числа эозинофилов в крови: систематический или повторный забор крови с большей вероятностью выявляет транзиторные

либо бессимптомные повышения. Однако доступные данные не позволяют отделить интенсивность выявления от других клинических и методологических источников неоднородности. Напротив, окончательное изменение терапии в связи с эозинофилией произошло у 6/548 пациентов, а тяжёлые эозинофильные органные осложнения возникли у 4/576.

Таблица 3. Предикторы, изменение терапии и тяжёлые клинические последствия, обусловленные эозинофилами.

Область	Исследование	Популяция/N	Предиктор или клиническое событие	Эффект/результат	Решение об обобщении данных
Предикторы	Caminati 2025 [8]	195; смешанная когорта пациентов с респираторными заболеваниями	Исходный BEC 0,5–1,5 × 10^9/л в сравнении с <0,5 × 10^9/л	Возникновение ГЭ: отношение рисков (HR) 3,27 (95% ДИ 1,80–5,94), p < 0,001	Только вспомогательные данные; смешанная когорта, оценка эффекта не специфична для CRSwNP
Предикторы	Kemp 2024 [5]	218; когорта оценки риска PolyREG с наблюдением ≥1 года	Исходный BEC ≥0,96 × 10^9/л	BEC ≥3,0 × 10^9/л на фоне дупилумаба: AUC 0,79; чувствительность 0,70; специфичность 0,84; NPV 0,98; PPV 0,22	Описательное обобщение/ диагностические характеристики
Предикторы	Kemp 2024 [5]	218; когорта оценки риска PolyREG с наблюдением ≥1 года	Исходный BEC 1,52 × 10^9/л	BEC ≥3,0 × 10^9/л на фоне дупилумаба: PPV 37,5%	Описательное обобщение
Предикторы	Rampi 2023 [9]	60; связанная когорта с продольным наблюдением	AEC ≥3,0 × 10^9/л через 2 месяца	Длительно сохраняющаяся ГЭ ≥12 месяцев: указано как фактор риска	Только описательное обобщение; связанная когорта, независимо в объединённый анализ не включалась
Предикторы	Rampi 2023 [9]	60; связанная когорта с продольным наблюдением	AEC <1,5 × 10^9/л через 2 месяца	Длительно сохраняющаяся ГЭ ≥12 месяцев: указано как защитный фактор	Только описательное обобщение; связанная когорта, независимо в объединённый анализ не включалась
Предикторы	De Corso DIBE 2026	564; основная когорта DIBE	Астма и применение системных кортикостероидов в анамнезе	DIBE >1 500/мкл: связано с более высоким риском; точная оценка эффекта, пригодная для объединения, не извлечена	Только описательное обобщение
Изменение терапии	Kemp 2024 [5]	218	Окончательная смена или отмена терапии из-за эозинофилии/ГЭ	2	Подходит для включения
Изменение терапии	Kiricsi 2024 [22]	135	Окончательная смена или отмена терапии из-за эозинофилии/ГЭ	0	Подходит для включения
Изменение терапии	Orlando 2026 [53]	123	Окончательная смена или отмена терапии из-за эозинофилии/ГЭ	2	Подходит для включения
Данные о предикторах обобщали качественно, поскольку ни одна пара «предиктор–исход» не была представлена как минимум в трёх независимых исследованиях с достаточно совместимыми определениями и показателями эффекта. Окончательное изменение терапии и тяжёлые органные осложнения анализировали как редкие исходы в рамках поискового анализа. AEC — абсолютное число эозинофилов; AUC — площадь под ROC-кривой; BEC — число эозинофилов в крови; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ГЭ — гиперэозинофилия; ГЭС — гиперэозинофильный синдром; HR — отношение рисков; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата; OCS — пероральные кортикостероиды; PPV — прогностическая ценность положительного результата. Методологическое примечание: окончательная смена или отмена терапии в связи с эозинофилией — 6/548 в четырёх независимых когортах. Тяжёлые эозинофильные органные осложнения — 4/576 в пяти независимых когортах. Поскольку события были редкими, а определения не были идентичными, основное внимание уделяется исходным числам событий и знаменателям; объединённые оценки, если они представлены, носят поисковый характер.					
Прим. переводчика: в строке «Тяжёлые органные осложнения — Orlando 2025» указана ссылка 53, тогда как в таблице 1 публикации Orlando 2025 соответствует ссылка 52, а ссылка 53 относится к Orlando 2026. Вероятно, опечатка.					

Область	Исследование	Популяция/N	Предиктор или клиническое событие	Эффект/результат	Решение об обобщении данных
Изменение терапии	Piatti 2025 [54]	Указано 23 пациента на дупилумабе; вся когорта — 45	Окончательная смена или отмена терапии из-за эозинофилии/ГЭ	Сообщалось о 4 сменах терапии из-за персистирующей эозинофилии	Только описательное обобщение
Тяжёлые органные осложнения	Kemp 2024 [5]	218	ГЭС с клиническими проявлениями или связанного с эозинофилами поражения органов не наблюдалось	Число событий: 0	Подходящая для включения когорта без событий
Тяжёлые органные осложнения	Albrecht 2023 [27]	81	Один случай ГЭС согласно обозначению авторов исходного исследования	Число событий: 1	Подходит для включения
Тяжёлые органные осложнения	Kiricsi 2024 [22]	135	Клинических симптомов, позволяющих предположить невыявленное тяжёлое гиперэозинофильное нежелательное явление, не было; о случаях ЭГПА не сообщалось	Число событий: 0	Подходящая для включения когорта без событий
Тяжёлые органные осложнения	Orlando 2025 [53]	70	Два тяжёлых эозинофильных осложнения со стороны лёгких/ случая ЭГПА; терапия отменена	Число событий: 2	Подходит для включения по этой конечной точке; связанная публикация по 123 пациентам повторно не учитывалась
Тяжёлые органные осложнения	Caminati 2025 [8]	195	Васкулит крупных сосудов; ГЭС с лёгочными инфильтратами	Число событий: 2	Только описательное обобщение
Тяжёлые органные осложнения	Предыдущая публикация De Corso/DUPIREAL	648	Персистирующая тяжёлая ГЭ с обострением астмы/ эозинофильной пневмонией	Число событий: 1	Только описательное обобщение
Изменение терапии	Govoni 2025 [62]	Первоначально получали лечение 72	Прерывание терапии в связи с эозинофилией	2 прерывания терапии, обусловленных выраженной ГЭ через 6 месяцев; точный порог не определён	Включено в знаменатель при представлении исходных чисел изменений терапии; не включено в основной объединённый анализ ГЭ ≥1 500

Данные о предикторах обобщали качественно, поскольку ни одна пара «предиктор–исход» не была представлена как минимум в трёх независимых исследованиях с достаточно совместимыми определениями и показателями эффекта. Окончательное изменение терапии и тяжёлые органные осложнения анализировали как редкие исходы в рамках поискового анализа.
AEC — абсолютное число эозинофилов; AUC — площадь под ROC-кривой; BEC — число эозинофилов в крови; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ГЭ — гиперэозинофилия; ГЭС — гиперэозинофильный синдром; HR — отношение рисков; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата; OCS — пероральные кортикостероиды; PPV — прогностическая ценность положительного результата.
Методологическое примечание: окончательная смена или отмена терапии в связи с эозинофилией — 6/548 в четырёх независимых когортах. Тяжёлые эозинофильные органные осложнения — 4/576 в пяти независимых когортах. Поскольку события были редкими, а определения не были идентичными, основное внимание уделяется исходным числам событий и знаменателям; объединённые оценки, если они представлены, носят поисковый характер.

Прим. переводчика: в строке «Тяжёлые органные осложнения — Orlando 2025» указана ссылка 53, тогда как в таблице 1 публикации Orlando 2025 соответствует ссылка 52, а ссылка 53 относится к Orlando 2026. Вероятно, опечатка.

Область	Исследование	Популяция/N	Предиктор или клиническое событие	Эффект/результат	Решение об обобщении данных
Тяжёлые органные осложнения	Govoni 2025 [62]	Первоначально получали лечение 72	Впервые возникшее эозинофильное/ васкулитное поражение органов	1 впервые диагностированный случай ЭГПА; обострение ранее существовавшего ЭГПА описано отдельно и не учитывалось как новый случай	Включено в знаменатель при представлении исходных чисел впервые возникших тяжёлых осложнений
Данные о предикторах обобщали качественно, поскольку ни одна пара «предиктор–исход» не была представлена как минимум в трёх независимых исследованиях с достаточно совместимыми определениями и показателями эффекта. Окончательное изменение терапии и тяжёлые органные осложнения анализировали как редкие исходы в рамках поискового анализа. AEC — абсолютное число эозинофилов; AUC — площадь под ROC-кривой; BEC — число эозинофилов в крови; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ГЭ — гиперэозинофилия; ГЭС — гиперэозинофильный синдром; HR — отношение рисков; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата; OCS — пероральные кортикостероиды; PPV — прогностическая ценность положительного результата. Методологическое примечание: окончательная смена или отмена терапии в связи с эозинофилией — 6/548 в четырёх независимых когортах. Тяжёлые эозинофильные органные осложнения — 4/576 в пяти независимых когортах. Поскольку события были редкими, а определения не были идентичными, основное внимание уделяется исходным числам событий и знаменателям; объединённые оценки, если они представлены, носят поисковый характер.					
Прим. переводчика: в строке «Тяжёлые органные осложнения — Orlando 2025» указана ссылка 53, тогда как в таблице 1 публикации Orlando 2025 соответствует ссылка 52, а ссылка 53 относится к Orlando 2026. Вероятно, опечатка.					

С методологической точки зрения это различие важно, поскольку в литературе часто смешивают три разных понятия: изменения среднего или медианы BEC на уровне когорты, превышение порога ГЭ у отдельного пациента и клиническое заболевание, опосредованное эозинофилами. В нашем обобщении их рассматривали как отдельные исходы, а потенциально перекрывающиеся публикации связывали на уровне конкретного исхода. Это снижает риск того, что несколько публикаций по одной и той же исходной популяции искусственно увеличат знаменатели или сузят ДИ, что особенно важно при быстром росте литературы из реальной клинической практики.

Ещё один важный результат — выраженное расхождение между лабораторной ГЭ и эозинофильным заболеванием с клиническими последствиями. Окончательная смена или отмена терапии, явно обусловленная эозинофилией/ГЭ, произошла у 6 из 548 пациентов в четырёх независимых когортах. Тяжёлые эозинофильные органные осложнения также встречались нечасто: 4 события среди 576 пациентов в пяти независимых когортах. Эти редкие исходы представлены преимущественно как исходные числа событий и знаменатели, поскольку событий было очень мало, их выявление не было единообразным, а конечная точка тяжёлых осложнений включала клинически связанные, но неидентичные состояния.

4.2. Биологическая интерпретация раннего повышения числа эозинофилов

Раннее повышение с последующим снижением биологически согласуется с фармакологией блокады IL-4Rα. IL-4 и IL-13 способствуют привлечению эозинофилов в ткани через эндотелиальные молекулы адгезии и хемокины, включая пути VCAM-1 и эотаксина. Дупилумаб подавляет эти сигналы миграции, не воздействуя непосредственно на IL-5-зависимую продукцию эозинофилов в костном мозге. Поэтому транзиторное накопление эозинофилов в сосудистом русле может происходить, несмотря на подавление воспаления 2-го типа в тканях.[2, 3] Соответственно, у большинства пациентов эозинофилия крови, возникающая на фоне лечения, по-видимому, представляет собой транзиторный фармакодинамический феномен блокады пути IL-4/IL-13, а не нежелательное явление с клиническими последствиями. Эту интерпретацию не следует распространять на персистирующую, выраженную, сопровождающуюся симптомами эозинофилию или эозинофилию с поражением органов.

Последующее снижение BEC также информативно, однако общая закономерность раннего повышения с последующим снижением не описывает каждого пациента. Во включённых публикациях документированы ранний транзиторный, ранний персистирующий, поздний, повторный и сохраняющийся ≥12 месяцев фенотипы ГЭ, а также последующее разрешение в нескольких сериях

отдельных случаев. Анализы биомаркеров в клинических исследованиях аналогичным образом показали, что раннее повышение при астме и CRSwNP обычно ослабевает при продолжении лечения. Поскольку временные определения и графики наблюдения различались, эти закономерности следует интерпретировать описательно, а не как объединённые вероятности переходов между состояниями.

Более высокое исходное число эозинофилов было наиболее устойчивым прогностическим признаком в доступной литературе. В когорте пациентов с CRSwNP PolyREG исходный порог ВЕС ≥0,96 × 10^9/л позволял различать пациентов по последующему достижению ВЕС ≥3,0 × 10^9/л с площадью под ROC-кривой 0,79, чувствительностью 0,70, специфичностью 0,84, прогностической ценностью отрицательного результата 0,98 и прогностической ценностью положительного результата 0,22. Более высокий исходный порог 1,52 × 10^9/л повышал прогностическую ценность положительного результата до 37,5%, хотя этот порог не прошёл внешнюю валидацию.[5]

Дополнительные данные позволяют предположить, что значения числа эозинофилов на ранних сроках лечения могут помогать в стратификации риска. В связанной итальянской когорте АЕС ≥3,0 × 10^9/л через 2 месяца было определено как маркер длительно сохраняющейся ГЭ, тогда как АЕС <1,5 × 10^9/л в тот же срок было описано как защитный фактор.[9] В более широкой смешанной популяции пациентов с респираторными заболеваниями исходный ВЕС 0,5–1,5 × 10^9/л по сравнению с <0,5 × 10^9/л был связан с последующей ГЭ: HR 3,27; 95% ДИ 1,80–5,94; p < 0,001.[8] Поскольку последняя оценка получена в смешанной респираторной популяции, а не в когорте исключительно с CRSwNP, её следует считать вспомогательной, а не непосредственно переносимой на прогнозирование риска при CRSwNP.

В совокупности эти результаты выделяют исходное число эозинофилов и их число на ранних сроках лечения как правдоподобные переменные для стратификации риска, однако неоднородность определений и аналитических подходов не позволяет вывести универсальный прогностический порог. Поэтому ни одно из доступных пороговых значений в настоящее время не следует считать правилом принятия клинических решений, прошедшим внешнюю валидацию.

4.3. Почему выраженная или персистирующая ГЭ развивается только у части пациентов?

Более высокое исходное число эозинофилов было наиболее воспроизводимым прогностическим признаком во включённых данных. Одно из правдоподобных объяснений состоит в том, что у пациентов с более выраженной стимуляцией эозинофилопоэза до лечения имеется больший циркулирующий пул клеток, способный накапливаться при резком снижении их привлечения в ткани. Это согласуется с наблюдением, что дупилумаб снижает уровень эотаксина-3 и других биомаркеров воспаления 2-го типа, не подавляя непосредственно продукцию эозинофилов в костном мозге.[2] Связь DIBE с астмой и применением системных кортикостероидов в анамнезе в когорте DUPIREAL может дополнительно выделять популяцию с более выраженной системной стимуляцией эозинофильного ответа или с эозинофилией, ранее подавленной кортикостероидами.[21]

Отмена кортикостероидов особенно важна при интерпретации эозинофилии, возникающей на фоне лечения. В обзорах блокады IL-4/IL-13 отмечалось, что некоторые эозинофильные события с симптомами, включая ЭГПА, возникали во время снижения дозы системных кортикостероидов или после перехода с биологического препарата, направленного на IL-5/IL-5R. Это допускает возможность того, что дупилумаб не вызывает новое эозинофильное заболевание, а делает клинически явным уже существовавшее.[3] Это не исключает вклада лекарственного препарата, но свидетельствует против единой причинной модели для всех случаев персистирующей ГЭ.

Предыдущие данные рассматривали эозинофилию, связанную с дупилумабом, с двух взаимодополняющих, но неполных позиций. Анализы клинических исследований характеризовали среднюю динамику числа эозинофилов и эозинофилию, возникающую на фоне лечения, при разных показаниях к применению дупилумаба,[4] тогда как систематическая оценка опубликованных тяжёлых

осложнений преимущественно описывала их клинический фенотип, а не давала оценок частоты при CRSwNP на основании независимых знаменателей получавших лечение пациентов.[10]

Настоящее исследование восполняет этот промежуточный количественный пробел. Оно даёт основанную на знаменателе оценку ГЭ ≥1 500 клеток/мкл именно у получавших дупилумаб пациентов с CRSwNP, оценивает влияние качества выявления на эту оценку, описывает продольную динамику без статистически некорректного объединения несовместимых данных повторных измерений и отдельно количественно характеризует окончательное изменение терапии в связи с эозинофилией и тяжёлые эозинофильные органные осложнения.

Ещё одна методологическая сильная сторона — связывание когорт отдельно для каждого исхода. Литература о дупилумабе в реальной клинической практике содержит несколько публикаций из одних и тех же центров, регистров или исследовательских сетей. Если рассматривать каждую публикацию как независимую когорту, это может увеличивать знаменатели, приводить к повторному учёту событий и создавать ложную точность оценок. Поэтому использованная здесь консервативная стратегия связывания была направлена на минимизацию ошибки выбора единицы анализа при сохранении сопутствующих публикаций, если они предоставляли уникальные сведения по конкретному исходу.

4.4. От биохимической ГЭ к поражению органов

Низкая частота тяжёлых органных осложнений при существенно более высокой частоте лабораторной ГЭ позволяет предположить, что для перехода циркулирующей эозинофилии в заболевание с повреждением тканей необходимы дополнительные биологические этапы. Поражение органов, опосредованное эозинофилами, зависит не только от числа клеток, но и от их активации, привлечения в ткани, выживания и дегрануляции. Поэтому выраженную эозинофилию крови следует рассматривать как сигнал риска, а не как суррогатный диагноз эозинофильной органной токсичности. Опубликованный спектр осложнений — в частности ЭГПА, эозинофильная пневмония и ГЭС — обосновывает тщательное клиническое фенотипирование при персистирующей ГЭ или ГЭ с симптомами.[10]

Это различие не позволяет приравнивать изолированное превышение лабораторного порога к эозинофильной органной токсичности или автоматически считать саму лабораторную ГЭ нежелательным явлением с клиническими последствиями. Тем не менее редкие тяжёлые эозинофильные осложнения действительно возникают, а имеющиеся данные не дают прошедшего внешнюю валидацию предиктора, который позволял бы надёжно выявлять таких пациентов заранее; наиболее устойчивым сигналом риска остаётся более высокое исходное число эозинофилов. Поэтому продольное клиническое и гематологическое наблюдение имеет обоснование: его цель — не просто выявлять ГЭ, а отличать частый фармакодинамический лабораторный фенотип от персистирующей, выраженной, сопровождающейся симптомами эозинофилии или эозинофилии с поражением органов. Настоящие данные не обосновывают универсальный график взятия проб или единый порог отмены терапии.

4.5. Дополнительная ценность, ограничения и приоритеты исследований

Предыдущие обобщения преимущественно описывали либо динамику числа эозинофилов в клинических исследованиях при разных показаниях к применению дупилумаба, либо опубликованные тяжёлые эозинофильные осложнения. Настоящий обзор рассматривает промежуточный вопрос, специфичный для CRSwNP, объединяя определяемую порогом ГЭ, продольную динамику, временные фенотипы, предикторы, последствия для терапии и органные осложнения и одновременно связывая потенциально перекрывающиеся публикации на уровне отдельных исходов. Пересмотренный поиск расширяет охват с PubMed/MEDLINE на Embase.com, а повторная проверка первоисточников исправляет одну исходную ошибку скрининга. Сохранение продольных статистических показателей первоисточников, включение когорт без событий в GLMM и отдельное рассмотрение редких клинических исходов остаются методологическими сильными сторонами.

Эти сильные стороны не устраняют ограничений доказательной базы. В основное обобщение данных о ГЭ вошли только шесть независимых когорт; графики мониторинга и полнота наблюдения различались; определения предикторов были неоднородными; парные дисперсии продольных данных, как правило, отсутствовали; а события с клиническими последствиями оставались редкими — шесть изменений терапии и четыре тяжёлых органных осложнения. Обзор не был проспективно зарегистрирован в PROSPERO или другом общедоступном регистре систематических обзоров. Хотя критерии включения и исключения, исходы и аналитическая схема были заранее заданы в рамках рабочего процесса обзора, отсутствие проспективно зарегистрированного протокола ограничивает внешнюю проверку соблюдения протокола. Поэтому определённость была очень низкой по всем заранее заданным направлениям. В будущих проспективных исследованиях CRSwNP следует использовать общие стандартизированные графики исходной и последовательной оценки BEC, заранее определённые временные фенотипы ГЭ, систематическую оценку симптомов и состояния органов, а также явное описание изменений терапии. Такая гармонизация необходима как для уменьшения межкогортной вариабельности, связанной с выявлением, так и для определения того, могут ли временные траектории выявлять редкий фенотип с клиническими последствиями. Прежде чем рекомендовать какой-либо универсальный прогностический порог, график мониторинга или правило отмены терапии, необходима внешняя валидация.

5. Выводы

Имеющиеся данные позволяют предположить, что ГЭ, возникающая на фоне терапии дупилумабом при CRSwNP, чаще всего ведёт себя как фармакодинамический лабораторный феномен, тогда как окончательное изменение терапии и тяжёлые эозинофильные органные осложнения, по-видимому, встречаются нечасто. Поэтому клиническое значение повышения числа эозинофилов следует интерпретировать с учётом его выраженности, временной динамики, длительности сохранения, сопутствующих симптомов и признаков поражения органов, а не изолированного превышения лабораторного порога. Поскольку исходное число эозинофилов — наиболее устойчивый сигнал риска, но ни один предиктор или порог принятия решений не прошёл внешнюю валидацию, продольное наблюдение сохраняет клиническую значимость. Различия в сроках и частоте определения числа эозинофилов, вероятно, вносят вклад в межисследовательскую вариабельность, что указывает на необходимость стандартизированных протоколов мониторинга в будущих проспективных исследованиях и при сборе клинических данных. Однако существующие доказательства не позволяют установить универсальный график мониторинга или порог отмены терапии.

Заявление о доступности данных

Оригинальные материалы, представленные в исследовании, включены в статью/дополнительные материалы. Дополнительные запросы можно направлять автору или авторам для переписки.

Вклад авторов

См. оригинал.

Финансирование

Авторы заявили о получении финансовой поддержки для выполнения этой работы и/или её публикации. На проведение этого исследования не было получено специального гранта ни от одного финансирующего учреждения государственного, коммерческого или некоммерческого сектора. Плата за публикационную обработку статьи, если применимо, будет покрыта Министерством здравоохранения Италии в рамках программы финансирования исследований Ricerca Corrente на 2026 год.

Благодарности

См. оригинал.

Конфликт интересов

Авторы заявили, что работа проводилась при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы

рассматриваться как потенциальный конфликт интересов.

Заявление об использовании генеративного искусственного интеллекта

Авторы заявили, что при создании этой рукописи использовался генеративный искусственный интеллект. При подготовке рукописи авторы использовали ChatGPT (OpenAI; GPT-5.6 Sol; обращение в сентябре 2026 г.) для редактирования английского языка, структурного оформления, подготовки чернового кода и создания/доработки графики. Авторы критически рассмотрели и независимо проверили всё научное содержание, извлечённые данные, числовые входные данные, статистические результаты, рисунки, ссылки, интерпретации и выводы и несут полную ответственность за статью.

Любой альтернативный текст, сопровождающий рисунки в этой статье, создан Frontiers с помощью искусственного интеллекта; для обеспечения его точности были предприняты разумные усилия, включая, по возможности, проверку авторами. Если вы обнаружите какие-либо проблемы, свяжитесь с нами.

Примечание издателя

Все утверждения в этой статье принадлежат исключительно авторам и не обязательно отражают позиции организаций, с которыми они связаны, издателя, редакторов или рецензентов. Издатель не гарантирует и не поддерживает какой-либо продукт, который может оцениваться в этой статье, или какие-либо заявления, которые могут быть сделаны его производителем.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к этой статье доступны в интернете по адресу: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2026.2004832/full#supplementary-material

Литература

1. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023. Rhinology. (2023) 61:194–202. doi: 10.4193/Rhin22.489
2. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. Clin Exp Allergy. (2021) 51(10):1330–41. doi: 10.1111/cea.13954
3. Olaguibel JM, Sastre J, Rodriguez JM, del Pozo V. Eosinophilia induced by blocking the IL-4/IL-13 pathway: potential mechanisms and clinical outcomes. J Investig Allergol Clin Immunol. (2022) 32:165–80. doi: 10.18176/jiaci.0823
4. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol Pract. (2022) 10:2695–709. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.019
5. Kemp P, van der Lans RJL, Otten JJ, Adriaensen GFJPM, Benoist LBL, Cornet ME, et al. Hypereosinophilia during dupilumab treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology. (2024) 62:202–7. doi: 10.4193/Rhin23.357
6. Boscke R, Heidemann M, Bruchhage KL. Dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real-life retrospective 12-month effectiveness data. Rhinology. (2023) 61:203–13. doi: 10.4193/Rhin22.469
7. Sarnoch SO, Pepic A, Schmitz L, Becker B, Betz C, Hoffmann AS. The value of biomarkers in the therapy of CRSwNP with biologicals-a long-term follow-up of dupilumab therapy. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2024) 281:4789–805. doi: 10.1007/s00405-024-08574-4
8. Caminati M, Maule M, Bagnasco D, Beghe B, Braido F, Brussino L, et al. Profiling blood hypereosinophilia in patients on dupilumab treatment for respiratory conditions: a real-life snapshot. J Allergy Clin Immunol Pract. (2025) 13:1367–1374.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2025.01.040
9. Rampi A, Tanzini U, Vinciguerra A, Dane G, Moroni L, Yacoub MR, et al. Early increase in eosinophil count may predict long-term hypereosinophilia during dupilumab treatment: a 2-year observational study. Int Forum Allergy Rhinol. (2023) 13:2244–7. doi: 10.1002/alr.23212

10. Lazzeroni M, Kemp P, Fokkens WJ, Reitsma S. Eosinophilic complications during dupilumab therapy for type 2 diseases: a systematic review. Rhinology. (2025) 63:386–96. doi: 10.4193/Rhin24.528

11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5 (Updated August 2024). Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, editors. London: Cochrane (2024).

13. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI (2020). doi: 10.46658/JBIMES-20-08

14. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. (2011) 64:401–6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015

15. Lin L, Chu H. Meta-analysis of proportions using generalized linear mixed models. Epidemiology. (2020) 31:713–7. doi: 10.1097/EDE.0000000000001232

16. Viechtbauer W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. J Educ Behav Stat. (2005) 30:261–93. doi: 10.3102/10769986030003261

17. Hartung J, Knapp G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. Stat Med. (2001) 20:1771–82. doi: 10.1002/sim.791

18. IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. BMC Med Res Methodol. (2014) 14:25. doi: 10.1186/1471-2288-14-25

19. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med. (2002) 21:1539–58. doi: 10.1002/sim.1186

20. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. (1997) 315:629–34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629

21. De Corso E, Montuori C, Pasquini E, La Mantia I, Ghidini A, Pipolo C, et al. Dupilumab-induced blood eosinophilia in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: temporal trends and correlation with adverse events. J Allergy Clin Immunol Pract. (2026) 14:482–494.e13. doi: 10.1016/j.jaip.2025.10.032

22. Kiricsi A, Bella Z, Kraxner H, Szaloki T, Fent Z, Liktor B, et al. Real-life effectiveness of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: results from eight Hungarian centres with 12-month follow-up. Rhinology. (2024) 62:410–20. doi: 10.4193/Rhin23.278

23. Ottaviano G, Saccardo T, Roccuzzo G, Bernardi R, Di Chicco A, Pendolino AL, et al. Effectiveness of dupilumab in the treatment of patients with uncontrolled severe CRSwNP: a real-life observational study in naive and post-surgical patients. J Pers Med. (2022) 12:1526. doi: 10.3390/jpm12091526

24. Dominguez-Sosa MS, Cabrera-Ramirez MS, Marrero-Ramos MDC, Davila-Quintana D, Cabrera-Lopez C, Gonzalez Cuervo H, et al. Efficacy of dupilumab on chronic rhinosinusitis with nasal polyps and concomitant asthma in biologic-naive and biologic-pretreated patients. Ann Med. (2024) 56:2411018. doi: 10.1080/07853890.2024.2411018

25. Pecorari G, Piazza F, Borgione M, Prizio C, Galli della Mantica G, Garetto M, et al. The role of intranasal corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis treated with dupilumab. Am J Otolaryngol. (2023) 44:103927. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.103927

26. Mocellin D, Ioppi A, Gaglio G, Pennacchi A, Bertolini M, Tirrito A, et al. Severe chronic rhinosinusitis treated with dupilumab, a real-life analysis of early effectiveness. Eur Rev Med Pharmacol Sci. (2023) 27:7324–36. doi: 10.26355/eurrev*202308*33304

27. Albrecht T, Sailer MM, Capitani F, van Schaik C, Lowenheim H, Becker S. Real-world evidence for the effectiveness and safety of dupilumab in patients with CRSwNP after 1 year of therapy. World Allergy Organ J. (2023) 16:100780. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100780

28. Pecorari G, Urbanelli A, Garetto M, Borro A, Rotolone N, Tosello A, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: the effectiveness of dupilumab in mixed endotypes. Laryngoscope. (2026) 136:669–77. doi: 10.1002/lary.70083

29. Seys SF, Schneider S, de Kinderen J, Reitsma S, Cavaliere C, Tomazic PV, et al. Real-world effectiveness of dupilumab in a European cohort of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CHRINOSOR). J Allergy Clin Immunol. (2025) 155:451–60. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.016

30. Loperfido A, Ciofalo A, Cavaliere C, Begvarfaj E, Cascone F, Alfonzo G, et al. Dupilumab's impact on blood parameters in nasal polyposis: 18-month follow-up in real life. J Immunol Res. (2023) 2023:4027701. doi:

10.1155/2023/4027701

31. Vinciguerra A, Rampi A, Yacoub MR, Tresoldi M, Tanzini U, Bussi M, et al. Hypereosinophilia management in patients with type 2 chronic rhinosinusitis treated with dupilumab: preliminary results. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2022) 279:5231–8. doi: 10.1007/s00405-022-07389-5
32. Buchheit KM, Sohail A, Hacker J, Maurer R, Gakpo D, Bensko JC, et al. Rapid and sustained effect of dupilumab on clinical and mechanistic outcomes in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. (2022) 150:415–24. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.007
33. Saccardo T, Roccuzzo G, Tessari N, Zampollo S, Fontana A, Scarpa B, et al. Early real-life outcomes of dupilumab and mepolizumab in patients with uncontrolled primary diffuse type 2 chronic rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2025) 282:6281–90. doi: 10.1007/s00405-025-09725-x
34. Trimarchi M, Vinciguerra A, Rampi A, Bussi M, Dane G, Tanzini U, et al. A prospective study on the efficacy of dupilumab in chronic rhinosinusitis with type 2 inflammation. Acta Otorhinolaryngol Ital. (2022) 42:538–44. doi: 10.14639/0392-100X-N2156
35. Ledda AG, Costanzo G, Sambugaro G, Caruso C, Bullita M, Di Martino ML, et al. Eosinophil cationic protein variation in patients with asthma and CRSwNP treated with dupilumab. Life (Basel). (2023) 13:1884. doi: 10.3390/life13091884
36. De Corso E, Montuori C, Baroni S, Mastrapasqua RF, Porru DP, D'Auria LM, et al. Temporal trends of blood eosinophilia in severe uncontrolled CRSwNP treated with dupilumab: a real-life study. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2024) 281:2429–40. doi: 10.1007/s00405-023-08417-8
37. Galletti C, Ragusa M, Sireci F, Ciodaro F, Barbieri MA, Giunta G, et al. Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real life data in a multicentric Sicilian experience. Am J Otolaryngol. (2024) 45:104106. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104106
38. Galletti C, Giammona Indaco F, Portelli D, Laterra G, Zambito P, Ferrisi MG, et al. Efficacy of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and eosinophilic otitis media: a six-month observational study. Med (Kaunas). (2025) 61:1471. doi: 10.3390/medicina61081471
39. Minagawa S, Araya J, Watanabe N, Fujimoto S, Watanabe J, Hara H, et al. Real-life effectiveness of dupilumab in patients with mild to moderate bronchial asthma comorbid with CRSwNP. BMC Pulm Med. (2022) 22:258. doi: 10.1186/s12890-022-02046-3
40. Tajiri T, Suzuki M, Nishiyama H, Ozawa Y, Kurokawa R, Ito K, et al. Efficacy of dupilumab for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: a prospective study. Ann Allergy Asthma Immunol. (2024) 133:550–558.e2. doi: 10.1016/j.anai.2024.07.001
41. Rosso C, De Corso E, Conti V, Nitro L, Saibene AM, Parazzini E, et al. Switching of biological therapy to dupilumab in comorbid patients with severe asthma and CRSwNP. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2024) 281:3017–23. doi: 10.1007/s00405-024-08461-y
42. Piazzetta GL, Lobello N, Chiarella E, Rizzuti A, Pelaia C, Pelaia G, et al. Targeting IL-4 and IL-13 receptors on eosinophils in CRSwNP patients: the clinical efficacy of dupilumab. J Pers Med. (2023) 13:1404. doi: 10.3390/jpm13091404
43. Al-Ahmad M, Ali A, Talat W, Dawood HA, Imam O. Long-term effects of dupilumab on chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a step towards clinical remission. World Allergy Organ J. (2025) 18:101024. doi: 10.1016/j.waojou.2024.101024
44. De Corso E, Montuori C, De Maio G, D'Auria LM, Rizzuti A, Pacilli MC, et al. Dupilumab monthly dose de-escalation maintains efficacy in CRSwNP: a two-year real-world study. Laryngoscope. (2025) 135:2267–74. doi: 10.1002/lary.32162
45. Alghamdi AS, Saati FA, Alkhammash S, Bulkhi AA, Muathen SH, Abu Suliman OA. Evaluation of extended dupilumab dosing intervals Q2W versus Q4W in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a real-world study from Saudi Arabia. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2025) 282:5675–82. doi: 10.1007/s00405-025-09677-2
46. Galletti C, Barbieri MA, Ciodaro F, Freni F, Galletti F, Spina E, et al. Effectiveness and safety profile of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real-life data in tertiary care. Pharm (Basel). (2023) 16:630. doi: 10.3390/ph16040630
47. Bertolini M, Fucci L, Guastini L, Conti C, Santori G, Canevari FRM. Treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with mepolizumab or dupilumab: a preliminary single-center study for evaluation of safety and efficacy. J Pers Med. (2026) 16:224. doi: 10.3390/jpm16040224
48. Al-Ahmad M, Ali A, Dawood HA, Beshreda GM. Effect of dupilumab on radiological remission in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyp: a one step forward toward clinical remission. J Asthma Allergy. (2024) 17:1027–40. doi: 10.2147/JAA.S478040

49. Minagawa S, Yoshida M, Nakashima D, Kawamoto T, Watanabe N, Araya J, et al. Impact of prednisolone tapering and extended dupilumab dosing intervals on comorbid asthma in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Glob. (2025) 5:100605. doi: 10.1016/j.jacig.2025.100605
50. Jansen F, Becker B, Eden JK, Minovi AM, Peuschel H, Betz CS, et al. Dupilumab (Dupixent) tends to be an effective therapy for uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real data of a single-centered, retrospective single-arm longitudinal study from a university hospital in Germany. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2023) 280:1741–55. doi: 10.1007/s00405-022-07679-y
51. Lombardo N, D'Ecclesia A, Chiarella E, Pelaia C, Riccelli D, Ruzza A, et al. Real-world evaluation of dupilumab in the long-term management of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A focus on IL-4 and IL-13 receptor blockade. Med (Kaunas). (2024) 60:1996. doi: 10.3390/medicina60121996
52. Orlando P, Licci G, Illiano G, Minzoni A, Vivarelli E, Accinno M, et al. Sustained efficacy and low rate of adverse events of dupilumab in type-2 CRSwNP over 48 months. Laryngoscope. (2025) 135:3104–11. doi: 10.1002/lary.32205
53. Orlando P, Licci G, Reale M, Seccia V, Cavaliere C, Loperfido A, et al. The utility of intranasal corticosteroids in association with dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A real-life multicenter study by a Tuscany group. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. (2026). doi: 10.1002/wjo2.70075
54. Torretta S, Piatti G, Catalano C, Ferrucci S, Cavallini M, Rivolta F, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in patients with type 2 inflammation: A real-life integrated experience. Ther Adv Allergy Rhinol. (2025) 16:27534030241312540. doi: 10.1177/27534030241312540
55. Stryjewska-Makuch G, Humeniuk-Arasiewicz M, Niemiec-Urbanczyk M, Michalak-Kolarz M, Gluck JM. Biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Case analysis and proposal of a qualification scheme. Otolaryngol Pol. (2025) 79:1–8. doi: 10.5604/01.3001.0055.4321
56. Vertillo Aluisio G, Santagati M, Stilo G, Lentini M, Sowerby LJ, Mayo-Yanez M, et al. Can microbial profiles influence type II inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps? Am J Otolaryngol. (2026) 47:104786. doi: 10.1016/j.amjoto.2026.104786
57. Di Girolamo A, Cristallo M, Daddato MF, Spataro F, Leonetti G, Vitullo P, et al. Dupilumab in the treatment of severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. (2026) 25:678–81. doi: 10.1016/j.jcf.2026.04.003
58. Mormile I, La Prova D, Pezzella P, Di Caprio G, de Paulis A, Cantone E, et al. Dupilumab-related hypereosinophilia in patients treated for type 2 diseases: Evidence from a 24-month prospective real-life study. J Clin Med. (2026) 15:1525. doi: 10.3390/jcm15041525
59. La Mantia I, Grigaliute E, Ragusa M, Cocuzza S, Radulesco T, Saibene AM, et al. Effectiveness and rapidity on olfatory fuction recovery in CRS patients treated with dupilumab: A real life prospective controlled study. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2024) 281:219–26. doi: 10.1007/s00405-023-08184-6
60. Bärhold F, Hagemann J, de Corso E, Hoffmann AS, Zhu F, Huber P, et al. Simultaneous dual type 2 biologic therapy improves sinonasal outcomes in selected patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy. (2026). doi: 10.1111/all.70452
61. Galletti C, Stilo G, Sireci F, Giammona Indaco F, Portelli D, Barbieri MA, et al. Twelve-month effectiveness of dupilumab on eosinophilic otitis media in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A multicenter observational study. Am J Rhinol Allergy. (2026). doi: 10.1177/19458924261480415
62. Govoni M, Soncini A, Cuda D, Oretti G, Lazio MS, Zambonini G, et al. Efficacy of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric real-life study. Eur Arch Otorhinolaryngol. (2025) 282:4097–107. doi: 10.1007/s00405-025-09540-4
63. Gálvez-Gafo L, Mariño-Sánchez F, Yeguas-Ramírez L, Muñoz-García M, Sánchez-Cuéllar S, Antolín-Amérigo D, et al. Evaluating mepolizumab and dupilumab for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Insights from a real-life study. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). (2026) 77:512328. doi: 10.1016/j.otoeng.2026.512328