

УДК 16.211-002.193-056.3+616.216.1-002-006.5-032.81-07  
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>

## Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом.

### Возможности анти-IgE терапии

**А. В. Емельянов<sup>1</sup>, Н. И. Ильина<sup>2</sup>, О. В. Карнеева<sup>3</sup>, С. А. Карпищенко<sup>4</sup>, И. А. Ким<sup>3</sup>,  
О. М. Курбачева<sup>2</sup>, Н. М. Ненасьева<sup>5</sup>, О. В. Обухова<sup>6</sup>, В. М. Свистушкин<sup>7</sup>, О. П. Уханова<sup>8</sup>**

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт иммунологии ФМБА России, Москва, 115478, Россия

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России,  
Москва, 123182, Россия

<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Санкт-Петербург, 197022, Россия

<sup>5</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, 125993, Россия

<sup>6</sup> Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,  
Москва, 127254, Россия

<sup>7</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,  
Москва, 119991, Россия

<sup>8</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, 355017, Россия

## Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy

**A. V. Emel'yanov<sup>1</sup>, N. I. Il'ina<sup>2</sup>, O. V. Karneeva<sup>3</sup>, S. A. Karpishchenko<sup>4</sup>, I. A. Kim<sup>3</sup>,  
O. M. Kurbacheva<sup>2</sup>, N. M. Nenasheva<sup>5</sup>, O. V. Obukhova<sup>6</sup>, V. M. Svistushkin<sup>7</sup>, O. P. Ukhanova<sup>8</sup>**

<sup>1</sup> Mechnikov North-West State Medical University,  
Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Institute of Immunology, Moscow, 115478, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Otorhinology, Moscow, 123182, Russia

<sup>4</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Saint Petersburg, 197022, Russia

<sup>5</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,  
Moscow, 125993, Russia

<sup>6</sup> Central Research Institute of Health Organization and Informatization, Moscow, 127254, Russia

<sup>7</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russia

<sup>8</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, 355017, Russia

Современное состояние проблем ведения пациентов с полипозным риносинуситом и аллергическим ринитом стало основанием к глубокому анализу доступных к настоящему времени данных о распространенности заболеваний (с акцентом на тяжелые формы) и рассмотрению имеющихся возможностей и недостатков консервативной терапии. Представлены подходы к оценке тяжести и контроля заболеваний, влияние неконтролируемого течения на качество жизни пациентов. Уделено особое внимание новому классу препаратов – моноклональным антителам, которые могут изменить парадигму лечения пациентов с тяжелым неконтролируемым течением аллергического ринита и полипозного риносинусита. На примере анти-IgE препарата – омализумаб, рассмотрены вопросы эффективности и безопасности иммунобиологической терапии, а также обозначено потенциальное место препарата в терапии вышеуказанных форм полипозного риносинусита и аллергического ринита.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, аллергический ринит, тяжелое неконтролируемое течение, стандартная терапия, моноклональные антитела, омализумаб.

**Для цитирования:** Емельянов А. В., Ильина Н. И., Карнеева О. В., Карпищенко С. А., Ким И. А., Курбачева О. М., Ненашева Н. М., Обухова О. В., Свистушкин В. М., Уханова О. П. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>

The current state of the patients' management with nasal polyposis and allergic rhinitis has become the basis for a deep analysis of the currently available data on the prevalence of diseases (with a focus on severe forms), as well, available possibilities and disadvantages of conservative therapy are considered. The approaches to assessing the severity and control of diseases and the influence of an uncontrolled course on the quality of the patients' life are presented. Particular attention is paid to a new class of drugs – monoclonal antibodies, which might change the patients' treatment paradigm of severe uncontrolled course of allergic rhinitis and nasal polyposis. The efficacy and safety issues of immunobiological therapy are discussed on the example of the IgE-targeted medicine omalizumab. The potential place of the drug in the treatment of the mentioned above forms of nasal polyposis and allergic rhinitis is indicated.

**Keywords:** nasal polyposis, allergic rhinitis, severe uncontrolled course, standard therapy, monoclonal antibodies, omalizumab.

**For citation:** Emel'yanov A. V., Il'ina N. I., Karneeva O. V., Karpishchenko S. A., Kim I. A., Kurbacheva O. M., Nenasheva N. M., Obukhova O. V., Svistushkin V. M., Ukhanova O. P. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(3):88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>

**Полипозный риносинусит.** Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой носа и околоносовых пазух, основным клиническим проявлением которого является образование и рецидивирующий рост полипов [1, 2]. ПРС является одним из двух ключевых фенотипов хронического риносинусита, распространенность которого колеблется в диапазоне от 2 до 4% [3]. Недавно проведенное кросс-секционное исследование позволило заключить, что распространенность ПРС различается в Европейском от 2,1% (Франция) до 4,3% (Финляндия) и Азиатском 1,1% (Китай) регионах [4]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в России, выявило ПРС у 1,3–5,5% обследованных [5]. По данным А. С. Лопатина, ПРС был обнаружен у 1,02% пациентов, проживающих в Москве [6].

В последние годы обращает на себя внимание увеличение удельного веса ПРС в структуре патологии носа и околоносовых пазух. Среди воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей ПРС продолжает оставаться актуальной проблемой, что связано со значимым влиянием заболе-

вания на качество жизни пациентов, склонностью к рецидивам, наличием сопутствующих коморбидных состояний, необходимостью длительного мониторинга течения заболевания, проведения адекватных терапевтических и реабилитационных мероприятий [7, 8]. Сочетание полипозного риносинусита с бронхиальной астмой, аллергией, непереносимостью аспирина и рядом других заболеваний и патологических состояний делает проблему ПРС междисциплинарной [9, 10]. В связи с этим пациенты с ПРС могут наблюдаться не только врачами оториноларингологами амбулаторного и стационарного звена, но и врачами аллергологами-иммунологами, пульмонологами. Имеются данные, что у 30–45% пациентов с ПРС диагностируется сопутствующая аллергическая или неаллергическая бронхиальная астма [1, 2]. Этот клинический фенотип ПРС является сложным для лечения в связи с более выраженным, трудно поддающимся контролю воспалением в дыхательных путях, склонностью к рецидивам после хирургического вмешательства [11, 12].

Достижения в изучении патогенеза хронического риносинусита позволили пролить свет на

ключевые иммунные механизмы, влияющие на естественное течение болезни, прогноз заболевания и ответ на лечение. У 80% пациентов с ПРС в патогенезе заболевания важную роль играет так называемый тип 2 иммунного ответа. Этот тип иммунного ответа ассоциируется с более тяжелым течением ПРС и определяет T2 эндотип заболевания [13]. При данном эндотипе в воспалительный каскад вовлечены Th2, IL2, эозинофилы и тучные клетки, а также определенный набор медиаторов воспаления: IgE, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, TSLP, ИЛ-33, ИЛ-25. Помимо этого, выделяют тип 1 и тип 3 иммунного ответа, которые определяют не-T2 эндотип ПРС, ключевыми эффекторными клетками и медиаторами которого являются нейтрофилы, макрофаги, Th1, Th17, интерферон- $\gamma$ , ИЛ-17, ИЛ-22 [14].

У пациентов с ПРС выявлена повышенная локальная продукция IgE в слизистой носа и околоносовых пазухах, а также повышение общего IgE в сыворотке крови [15]. Определено, что концентрация локального IgE имеет выраженную корреляцию с маркерами эозинофильного воспаления, однако уровни локального IgE могут не коррелировать с уровнями сывороточного IgE [16]. Образование поликлонального IgE у пациентов с ПРС связано с колонизацией слизистой оболочки носа бактериями *S. aureus*, которые выделяют энтеротоксины, играющие роль суперантигенов. Уровни локального IgE могут быть повышены у пациентов с атопией и у пациентов без атопии, что указывает на то, что их повышение не зависит от атопического статуса [17]. Доказано, что локальный поликлональный IgE при ПРС является функциональным и приводит к дегрануляции тучных клеток [18].

По последним данным, у 20–25% пациентов с ПРС также образуются специфические IgE к энтеротоксину золотистого стафилококка (SE-IgE), которые, в свою очередь, определяются в слизистой носа, коррелируют с уровнем общего IgE и маркерами активации эозинофилов. Установлено, что уровень сывороточного SE-IgE ассоциируется и является прогностическим фактором тяжести бронхиальной астмы и обострений. Это указывает на то, что помимо ингаляционных аллергенов, микробные аллергены могут вызывать опосредованное тучными клетками хроническое IgE опосредованное воспаление [13]. Обращает на себя внимание, что у 64% взрослых пациентов с назальными полипами выявлена колонизация слизистых респираторного тракта *S. aureus*: в случае сочетания с бронхиальной астмой – у 67% и гиперчувствительностью к аспирину (AERD) – у 87,5% пациентов. В группе пациентов с сочетанием ПРС и БА у 54 % пациентов определялись SE-IgE, тогда как в группе AERD у 80% пациентов [19]. Как правило, активность воспаления, опос-

редованного T2 иммунным ответом, определяет более тяжелое, рецидивирующее течение ПРС и ассоциацию с коморбидными заболеваниями [13]. Локальный IgE и SE-IgE при ПРС приводят к непрерывной активации тучных клеток, выбросу воспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 из тучных клеток и базофилов, что способствует праймированию T2 иммунного ответа, его амплификации и поддержанию хронического воспаления [20].

В недавно опубликованном согласительном документе EPOS 2020 [14] был введен термин – «трудно поддающийся лечению хронический риносинусит», который, в частности, относится к ПРС и подтверждает высокую медико-социальную значимость заболевания и необходимость активного поиска новых терапевтических решений. Ранее в отдельных публикациях ведущими экспертами уже проводилось выделение особой категории пациентов, страдающих так называемым тяжелым хроническим заболеванием верхних дыхательных путей – SCUAD, в которую вошли пациенты с тяжелым неконтролируемым ПРС [21]. Однако только в последнем документе EPOS 2020 данные пациенты были выделены в отдельную группу и описаны. Трудно поддающиеся лечению пациенты с ПРС определяются как пациенты с тяжелым неконтролируемым течением заболевания несмотря на применение адекватной стандартной консервативной терапии и/или хирургического вмешательства [14]. Данная категория пациентов составляет в общей сложности от 25 до 30% пациентов с ПРС с типом 2 иммунного ответа [13].

В России на сегодняшний день отсутствуют локальные данные о доле пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС в структуре пациентов с тяжелым течением болезни, однако по мнению российских экспертов оториноларингологов и аллергологов-иммунологов международные данные могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию пациентов с ПРС.

Важным является разграничение терминов «тяжесть заболевания» и «контроль над болезнью» при ПРС, а также критериев и методов, которые могут быть использованы для установления тяжелого неконтролируемого ПРС. Тяжесть ПРС определяется воздействием симптомов на качество жизни, связанное со здоровьем. Оценку рекомендовано проводить с помощью опросника SNOT-22 и/или визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [22, 23].

Неконтролируемое течение ПРС определяется наличием постоянных симптомов, таких как заложенность носа, ринорея/постназальный затек, боль в области лица/головная боль, снижение обоняния или нарушение сна/усталость и/или эндоскопическая картина характерных вос-

палительных изменений слизистой оболочки. Требуется наличие у пациентов 3 и более вышеуказанных критериев для подтверждения неконтролируемого ПРС [14].

Частота рецидивов назальных полипов, потребность в системных ГКС и антибактериальной терапии могут быть дополнительными критериями для оценки контроля заболевания [24].

На современном этапе основной целью терапии ПРС является достижение и поддержание клинического контроля заболевания с минимальным использованием лекарств и хирургических вмешательств. Текущий арсенал помощи пациентам с полипозным риносинуситом складывается из применения интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС), назального солевого душа, системных ГКС, антибактериальной терапии и хирургического вмешательства в случае неэффективности предшествующей консервативной терапии [14].

Однако, несмотря на существующие возможности ведения пациентов с ПРС, определяется целый ряд нерешенных проблем:

1) рецидивирование полипозного процесса после проведения хирургического вмешательства;

2) отсутствие единых междисциплинарных унифицированных стандартов (протоколов) ведения пациентов с ПРС с коморбидной патологией и без нее, до и после хирургического вмешательства;

3) недостаточное использование в рутинной клинической практике специализированных методов (шкал, опросников) для оценки эффективности проводимой терапии;

4) отсутствие альтернативных терапевтических решений для лечения пациентов с ПРС, у которых стандартная консервативная терапия и/или хирургическое вмешательство не приводят к контролю заболевания.

Наметился сдвиг в решении проблемы обеспечения инновационной терапией пациентов с трудным для лечения двусторонним полипозным риносинуситом. Эта когорта пациентов, как уже было представлено ранее, составляет от 25 до 30% пациентов с T2 эндотипом ПРС. В ближайшем будущем таким пациентам будет доступна в качестве новой терапевтической опции генно-инженерная биологическая терапия. Это новый класс препаратов для врачей оториноларингологов, однако уже хорошо известный аллергологам и пульмонологам. Они используют биологические препараты (омализумаб, дупилумаб, меплизумаб, бенрализумаб) для терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. В настоящее время эффективность и безопасность данных препаратов при полипозном риносинусите находится в фокусе внимания экспертного сообщества. Вышеуказанные молекулы в перспективе могут

коренным образом изменить терапию пациентов с тяжелым ПРС.

Одним из перспективных биологических препаратов для терапии пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС может стать омализумаб. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином E(IgE) [25]. Опыт применения омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой насчитывает более 10 лет, накопленные данные по безопасности свидетельствуют о его хорошем профиле безопасности [26]. Учитывая механизм действия омализумаба и предполагаемую роль IgE при ПРС, препарат может быть использован для лечения данного заболевания [27]. Данный препарат доказал свою эффективность и безопасность в рамках исследования доказательства концепции, а также клинической программы исследований III фазы у пациентов с тяжелым ПРС.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II фазы проводилось у пациентов с ПРС и аллергической и неаллергической бронхиальной астмой. У 50% пациентов, вошедших в исследование, была установлена гиперчувствительность к аспирину. У 80% пациентов в анамнезе была операция по поводу ПРС. Пациенты получали либо омализумаб, либо плацебо. Доза омализумаба подбиралась каждому пациенту индивидуально с учетом начального уровня общего IgE в сыворотке крови и массы тела пациента. Препарат вводился каждые 2 недели или один раз в месяц. Первичной конечной точкой в исследовании было снижение общего балла по шкале эндоскопической оценки полипов через 16 недель терапии. На 16 неделе, этот показатель был значительно ниже в группе омализумаба ( $-2,67$ ,  $p = 0,001$ ), но не в группе плацебо ( $-0,12$ ,  $p = 0,99$ ). Уменьшение величины полипов в группе омализумаба в сравнении с группой плацебо было также показано при проведении компьютерной томографии (использовалась шкала Lund-Mackay). Исследуемый препарат приводил также к улучшению симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Регистрируемый положительный эффект не зависел от наличия аллергии у пациентов-участников исследования [28].

Два одинаковых по дизайну клинических исследования III фазы POLYP 1 (NCT03280550) и POLYP 2 (NCT03280537) оценивали эффективность и безопасность омализумаба по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с двусторонним полипозным риносинуситом, получающих базисную интраназальную терапию мометазона фууроатом, у которых был зарегистрирован недостаточный ответ на стандартную терапию [29,

30]. У пациентов в обоих исследованиях был установлен тяжелый ПРС, что подтверждалось средним значением NPS > 6 баллов, среднее значение SNOT-22 было  $\geq 60$ , что соответствовало значительному влиянию ПРС на качество жизни пациентов, связанного со здоровьем. Предшествующее оперативное вмешательство по поводу полипозного риносинусита не являлось критерием включения в исследование, однако у 60% рандомизированных пациентов была операция по поводу ПРС в анамнезе. У 80% пациентов была anosmia, у более 50% пациентов сопутствующая БА, у 27% пациентов аспириин-индуцированное респираторное заболевание, а у 60% выявлена сенсibilизация хотя бы к одному аллергену. Подкожные введения препарата или плацебо повторялись каждые 2 или 4 недели в течение 24 недель. Доза омализумаба рассчитывалась в соответствии с действующей таблицей дозирования [13,31].

Изменение баллов по эндоскопической шкале полипов носа (NPS) от исходных значений на 24-й неделе и изменение показателя среднесуточной оценки заложенности носа (NCS) от исходных значений на 24-й неделе были первичными конечными точками. Омализумаб продемонстрировал достоверное снижение баллов по эндоскопической шкале полипов носа (NPS) от исходных значений к неделе 24 (омализумаб vs плацебо:  $-1,08$  vs  $+ 0,06$  ( $p < 0,0001$ ) в исследовании POLYP 1;  $-0,90$  vs  $-0,31$  ( $p = 0,014$ ) в исследовании POLYP 2, а также достоверное снижение показателя среднесуточной оценки заложенности носа (NCS) от исходных значений на 24 неделе (омализумаб vs плацебо:  $-0,89$  vs  $-0,35$  ( $p = 0,0004$ ) в исследовании POLYP1;  $-0,7$  vs  $-0,2$  ( $p = 0,0017$ ) в исследовании POLYP2 [31].

В обоих исследованиях были достигнуты ключевые вторичные конечные точки. Определено достоверное и клинически значимое улучшение качества жизни, оцениваемого по специализированному опроснику SNOT-22 (омализумаб vs плацебо:  $-24,7$  vs  $-8,6$  ( $p < 0,0001$ ) в исследовании POLYP1 и (омализумаб vs плацебо:  $-21,6$  vs  $-6,6$  ( $p < 0,0001$ ) в исследовании POLYP2, улучшение обоняния, выраженности постназального затека и передней ринореи у пациентов, принимавших омализумаб по сравнению с группой плацебо [13].

В исследованиях III фазы частота нежелательных явлений (НЯ) была одинаковой в целом в группах плацебо и омализумаба. Применение омализумаба не ассоциировалось с повышенным риском развития тяжелых НЯ или серьезных НЯ по сравнению с плацебо. Не было сообщений о новых, ранее нерепортируемых сигналах безопасности.

Применение омализумаба при тяжелом ПРС может изменить парадигму лечения данной категории пациентов путем эффективного контроля

хронического воспаления у пациентов, чьи симптомы не контролируются интраназальными ГКС, курсами системных ГКС и/или хирургическим вмешательством. Это позволит избежать побочных эффектов, связанных с применением длительных курсов системных ГКС, повторных операций по поводу рецидива полипов, а также безосновательного использования максимальных доз интраназальных ГКС в качестве монотерапии, несмотря на их недостаточную эффективность.

Вместе с тем, назначение биологической терапии, в частности анти-IgE, требует тщательного отбора пациентов с ПРС, что является одним из критериев эффективного и безопасного применения препарата. Рекомендуется проведение верификации T2 опосредованного хронического воспаления (эозинофилы в биоптатах слизистой оболочки полости носа ( $\geq 10$  клеток в поле зрения,  $\times 400$ ) или эозинофилы периферической крови  $>250$  кл/мкл или общий IgE  $>100$  МЕ/мл), так как по мнению международных экспертов именно пациенты с вышеуказанным типом воспаления могут быть потенциальными «ответчиками» для данного вида терапии. Перспективным видится также определение уровней сывороточного SE-IgE и локального IgE [14].

Параллельно требуется идентификация соответствующих профилей пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС, которые будут нуждаться в назначении анти-IgE терапии.

Профиль 1: пациенты ( $\geq 18$  лет) с двухсторонним ПРС, имеющие в анамнезе операцию по поводу ПРС или не подлежащие хирургическому вмешательству (например, вследствие наличия противопоказаний), с выраженным снижением обоняния и снижением качества жизни и отсутствием контроля на стандартной медикаментозной терапии.

Профиль 2: пациенты ( $\geq 18$  лет) с двухсторонним ПРС и сопутствующей бронхиальной астмой, с выраженным снижением обоняния и/или качества жизни и отсутствием контроля на стандартной медикаментозной терапии.

Значительной проблемой в ринологии является рецидивирование полипозного процесса у пациентов с ПРС после хирургического вмешательства, а также возможность развития хирургических осложнений, усугубляющих тяжесть заболевания (спайки, ликворея, орбитальные осложнения). Рецидивирование назальных полипов регистрировалось по меньшей мере у 60% пациентов перенесших хирургическое вмешательство. Данный вывод был сделан группой исследователей, оценивших рецидив ПРС за период до 18 месяцев у 367 пациентов [32].

По данным недавно опубликованного метаанализа наличие у пациентов с ПРС предшествующего хирургического вмешательства по поводу

ПРС в анамнезе, сопутствующей БА, аспирин-индуцированного респираторного заболевания, аллергии являются доказанными факторами риска рецидива полипозного процесса после предшествующего хирургического вмешательства. Учет данных факторов может быть дополнительным аргументом в пользу раннего включения биологической терапии в схему послеоперационного ведения пациентов с ПРС [12].

Опираясь на вышеуказанные данные, видится возможным рассмотреть следующий профиль пациентов, нуждающихся в назначении анти-IgE терапии:

Профиль 3: пациенты ( $\geq 18$  лет) с двухсторонним тяжелым рецидивирующим ПРС с повторными хирургическими вмешательствами ( $> 1$ ), в послеоперационном периоде, в целях снижения риска следующего рецидива.

Оценка эффективности биологической терапии должна проводиться на основании 5 критериев: уменьшение размера полипов, улучшение обоняния, улучшение качества жизни, снижение потребности в системных ГКС и контроль сопутствующих заболеваний [24].

Рекомендуется проводить анализ эффективности терапии через 16 недель после старта. Самым чувствительным клиническим показателем является обоняние, улучшение которого может быть зарегистрировано уже на 4-8 неделе от начала использования биологической терапии [33]. Достижение улучшений по всем 5 критериям оценки будет свидетельствовать об отличном ответе, по 3–4 критериям среднем ответе, по 1–2 критериям плохом ответе и, соответственно, отсутствие изменений по всем критериям оценки будет свидетельствовать об отсутствии ответа. Вопрос об оценке эффективности проводимой биологической терапии важен также с позиции перспектив обеспечения пациентов инновационными препаратами в условиях рутинной клинической практики. Вопросы доступности нового класса препаратов и маршрутизации пациентов для получения биологической терапии будут важной темой для обсуждения в ближайшем будущем.

Несмотря на очевидный потенциал биологической терапии для ведения пациентов с полипозным риносинуситом остается ряд открытых вопросов которые необходимо будет прояснить: определить биомаркеры ответа на биологические препараты, длительность лечения, оценить болезнь модифицирующие эффекты терапии [24, 33].

#### Выводы

Трудно поддающиеся терапии пациенты с полипозным риносинуситом составляют значимую медико-социальную проблему в мире и России и определяются как пациенты с тяжелым неконт-

ролируемым течением заболевания несмотря на применение стандартной консервативной терапии и/или хирургического вмешательства.

Повышенная локальная продукция поликлонального IgE в слизистой носа и околоносовых пазухах, а также повышение общего IgE и SE-IgE (специфического IgE к энтеротоксину золотистого стафилококка) в сыворотке крови является характерной особенностью пациентов с ПРС и коррелирует с локальной и системной эозинофилией при данном заболевании.

Поликлональный локальный IgE и SE-IgE являются функциональными и приводят к непрерывной активации тучных клеток, выбросу воспалительных цитокинов ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13 из тучных клеток и базофилов, что способствует праймированию T2 иммунного ответа, его амплификации и поддержанию хронического воспаления. Учитывая механизм действия омализумаба и роль IgE в T2 иммунном ответе при ПРС, омализумаб может стать новой возможностью для лечения пациентов с тяжелым неконтролируемым на стандартной терапии ПРС.

Омализумаб доказал свою эффективность и безопасность у пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС в рамках клинической программы исследований III фазы. Достигнуты первичные и вторичные ключевые точки эффективности, показан благоприятный профиль безопасности. До регистрации показания в Российской Федерации (РФ), информация о препарате может быть включена в федеральные клинические рекомендации по ПРС, с пометкой о возможности назначения решением врачебной комиссии.

**Аллергический ринит.** Аллергический ринит (АР) является одной из наиболее широко распространенных нозологий, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов во всем мире. Распространенность АР варьируется по данным разных стран и составляет от 4 до 32% в общей популяции. Частота встречаемости АР в России – 10–24% [34–38]. Во взрослой популяции, согласно данным российского эпидемиологического исследования, симптомы АР отмечали 18% респондентов [39].

Учитывая разнообразие климатогеографических зон РФ, распространенность АР не однородна. Так, на юге России, где пыление растений и спороношение плесневых грибов происходит практически весь год, проблема АР стоит особенно остро. В Ставропольском крае до 40% населения сенсibilизировано [40]. Большой проблемой является АР, вызванный пылью Амброзии полыннолистной, являющейся причиной тяжелых форм АР, вынуждающих пациентов неконтролируемо использовать системные ГКС, уезжать из региона на время цветения, менять место жительства. Такие пациенты часто имеют

сочетание АР и бронхиальной астмы (БА), и в период цветения соответствующих растений наблюдается значительный рост тяжелых обострений БА, требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии [41].

В основе патогенеза АР лежит IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки полости носа. IgE-опосредованный механизм воспаления, запускаемый в ответ на воздействие аллергена, является общим для аллергических заболеваний и объясняет частое сочетание АР с аллергическим конъюнктивитом, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой. БА выявляется у 15–38% больных АР, в то же время 55–85% больных с БА отмечают симптомы АР [34,42–45]. Неконтролируемое течение АР способно ухудшить течение БА и часто препятствует достижению ее контроля. В настоящее время также накоплено большое количество доказательств, подтверждающих, что АР выступает фактором риска развития БА [42, 46–48]. С прогностической точки зрения это является важнейшим обоснованием для своевременного проведения рациональной терапии больным АР. Однако, несмотря на всестороннюю изученность проблемы АР, вопросы эффективной терапии заболевания все еще решены не полностью.

Согласно Федеральным рекомендациям по диагностике и лечению АР, основной целью терапии является достижение полного контроля симптомов заболевания. Современные рекомендации позволяют широко использовать антигистаминные, антилейкотриеновые препараты, топические и системные глюкокортикостероиды и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [45, 49, 50]. Однако даже комплексная терапия АР не всегда позволяет контролировать симптомы. Согласно международным исследованиям, среди пациентов с АР 18% больных не достигают контроля, несмотря на проводимое лечение [51]. Причинами могут являться как факторы, связанные с болезнью (тяжелое течение – SCUAD, сопутствующие заболевания), так и проблемы диагностики, а также приверженности к терапии [52]. Далеко не всем пациентам возможно провести АСИТ – такая терапия проводится не более, чем у 20% больных [21,53].

В литературе данные о частоте встречаемости тяжелых форм АР немногочисленны и свидетельствуют о распространенности тяжелого АР в 20–28% всех случаев [21,54]. Тяжелый неконтролируемый АР в настоящее время относят к SCUAD (severe chronic upper-airway disease), как уже было отмечено ранее, особой группе тяжелых заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП), характеризующихся плохим качеством жизни, а также значительным влиянием на социальную и профессиональную деятельность больных.

Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке ВДП у таких больных приводят к снижению эффективности лекарственных препаратов и препятствуют достижению контроля даже при соблюдении всех медицинских рекомендаций [21].

Результаты недавно выполненного мультицентрового наблюдательного исследования в Италии показали, что среди всех пациентов с АР SCUAD наблюдался у 6,7% больных. В данном исследовании пациенты проходили тщательный отбор на предмет соответствия схемы терапии современным рекомендациям, правильности использования и приверженности к терапии. Только в том случае, если не удавалось достичь контроля при вышеперечисленных условиях, делалось заключение о наличии SCUAD. Относительно небольшой процент больных с тяжелым АР дал авторам повод провести аналогию с тяжелой БА, также требующей особого терапевтического подхода. В данной группе большинство пациентов имели полисенсibilизацию (72%), а также характерную коморбидную патологию: БА (49%), назальный полипоз (30%), синусит (51%). Полисенсibilизация коррелировала со SCUAD, предположительно в связи с большей выраженностью воспалительного процесса [53]. По данным литературы, распространенность тяжелых неконтролируемых на стандартной терапии форм АР могут достигать 20% [21].

В случае отсутствия контроля заболевания на фоне стандартной терапии, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями и при подтверждении хорошей приверженности к терапии, встает вопрос о новых опциях, направленных на ключевые мишени патогенеза АР. Потенциально новые возможности в лечении тяжелого АР, резистентного к стандартной медикаментозной терапии, открывает использование омализумаба. Основной характеристикой аллергической реакции немедленного типа, лежащей в основе патогенеза АР, является продукция аллерген-специфических IgE антител в организме сенсibilизированного пациента. Связывание в последующем аллергенов и специфических IgE на поверхности базофилов и тучных клеток приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, запускающих процесс воспаления. Исключение циркулирующих IgE путем связывания их с анти-IgE антителом (омализумабом) является патогенетическим подходом к терапии аллергических заболеваний, позволяющим воздействовать на ключевое звено аллергического каскада [55, 56].

Универсальность механизмов аллергического воспаления при БА и АР позволили выдвинуть гипотезу о возможной эффективности омализумаба при АР. Данная гипотеза была впоследствии под-

тверждена в девяти рандомизированных клинических исследованиях с участием пациентов из разных стран, с подтвержденной сенсibilизацией к различным типам аллергенов.

В исследованиях участвовали более 2000 пациентов в возрасте от 6 до 75 лет, 8 исследований изучали эффективность и безопасность омализумаба при сезонном АР (САР), 1 – при круглогодичном АР (КАР). В ходе клинических исследований было продемонстрировано преимущество добавления омализумаба к стандартной терапии (интраназальные глюкокортикостероиды и блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) в сравнении с использованием только стандартной терапии. Было отмечено значимое уменьшение проявлений назальных и глазных симптомов заболевания, улучшение качества жизни и снижение влияния заболевания на повседневную деятельность и производительность труда при применении препарата. Так, в Японии было проведено 2 плацебо-контролируемых исследования у пациентов с сенсibilизацией к пыльце японского кедр, одно из которых продемонстрировало снижение назальных симптомов на 40% и окулярных симптомов на 50% [57], второе – снижение назальных симптомов на 30%, при благоприятном профиле безопасности [58].

Завершившееся недавно японское исследование F1301, изучавшее омализумаб в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелым поллинозом, не контролируемым с помощью стандартной терапии (интраназальные ГКС+пероральные противоаллергические лекарственные средства) в предыдущие два сезона, показало клинически значимое влияние омализумаба на назальные симптомы в виде снижения среднего балла назальных симптомов в течение периода тяжелых симптомов, в сравнении с группой получавших плацебо на 1,03 балла ( $p < 0,001$ ), среднего балла окулярных симптомов в сравнении с плацебо на 0,87 балла ( $p < 0,001$ ), снижение средних показателей применения медикаментозной терапии в связи с симптомами, а также улучшение качества жизни, оцененного по опроснику JRQLQ №1 [59]. Полученные данные послужили основанием для регистрации омализумаба по соответствующему показанию в Японии в 2019 году [56]. Имеются также другие клинические исследования, выполненные в Европе и США, подтверждающие эффективность омализумаба в терапии САР, вызванного пыльцой различных растений: березы, амброзии, трав [60, 61], а также в терапии КАР, у пациентов с чувствительностью к амбарному клещу, клещу домашней пыли или перхоти кошек или собак по данным кожных проб и среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями ринита [62]. По результатам данного исследования удалось доказать, что омализумаб достоверно и кли-

нически значимо облегчает тяжесть назальных симптомов, в том числе у пациентов, не ответивших ранее на АСИТ, более 50% пациентов сообщили о полном контроле симптомов [62].

В Российской Федерации накоплен собственный опыт ведения пациентов с тяжелым АР, преимущественно вызванным пыльцой амброзии, в Ставропольском крае. Омализумабом было пролечено 34 пациента с тяжелым сезонным аллергическим ринитом, индуцированным пыльцой амброзии полыннолистной и полыни горькой, у которых необходимые элиминационные мероприятия и полный объем фармакотерапии согласно рекомендациям не принесли значительного улучшения. Все пациенты отмечали значительное улучшение состояния на фоне терапии омализумабом, у большинства пациентов уменьшилась тяжесть клинических симптомов САР в текущем и следующем сезоне, а именно: заложенность носа, ринорея, чихание, восстанавливалось обоняние. Сократился период длительности симптомов САР. У пациентов нормализовался сон и дневная активность. Объем фармакотерапии снизился до ступени приема антигистаминных препаратов [41, 63].

Накопленные на сегодняшний момент данные по использованию омализумаба при тяжелом АР были обобщены в двух метаанализах [55, 64]. Оба метаанализа показали, что омализумаб эффективно влияет на редукцию назальных и окулярных симптомов, уменьшает потребность в дополнительной фармакотерапии, улучшает качество жизни и имеет хороший профиль безопасности и переносимости.

### **Выводы**

Несмотря на существующие терапевтические возможности, сохраняется группа больных с тяжелым АР, характеризующимся отсутствием контроля симптомов, несмотря на лечение, соответствующее современным рекомендациям. Частота тяжелых неконтролируемых форм АР варьируется от 6,7 до 20% по данным различных исследований.

Анти-IgE терапия омализумабом является перспективным и патогенетически обоснованным направлением лечения тяжелого неконтролируемого АР, как сезонного, так и круглогодичного, независимо от вида аллергена.

Омализумаб рассматривается в качестве дополнительной терапии пациентам с тяжелым АР, симптомы которого не контролируются с помощью предшествующей ступенчатой терапии, согласно Российским клиническим рекомендациям по АР, с пометкой о возможности назначения решением врачебной комиссии до регистрации показания в РФ [49].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации: Полипозный риносинусит (утв. Минздравом России) [Electronic resource]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-polipoznyi-rinosinusit-utv-minzdravom-rossii/> (accessed: 26.05.2020).
2. Stevens W. W., Schleimer R. P., Kern R. C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016;4(4):565–572.
3. Bachert C. Evidence-based management of nasal polyposis by intranasal corticosteroids: From the cause to the clinic. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 155, № 4. P. 309–321.
4. Khan A. et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: A large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology. International Rhinologic Society*. 2019;57(1):32–42.
5. Портенко Г. М. Распространенность полипозного риносинусита среди населения. *Вестник оториноларингологии*. 1995;1:52–54 [Portenko G. M. Rasprostranennost' polipoznogo rinosinusita sredi naseleniya. *Vestnik otorinolaringologii*. 1995;1:52–54] (in Russ.).
6. Лопатин А. С. Современные теории патогенеза полипозного риносинусита. *Пульмонология*. 2003;5:110–115 [Loratin A. S. Sovremennye teorii patogenezu polipoznogo rinosinusita. *Pul'monologiya*. 2003;5:110–115]. (in Russ.)
7. Шамкина П. А., Кривопапов А. А., Рязанцев С. В., Шнайдер Н. А., Гайдуков С. С., Шарданов З. Н. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3 [Shamkina P. A., Krivopalov A. A., Ryazantsev S. V., Shnyder N. A., Gaidukov S. S., Shardanov Z. N. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;3:119–119. (in Russ.). <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>
8. Sahlstrand-Johnson P. et al. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49(4):7.
9. Philpott C. M. et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: Data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir. Res. BioMed Central Ltd*. 2018;19(1).
10. Верещанин М. Ю. М.А.У. Полипозный риносинусит. *Экология человека*. 2012;8:54–58.
11. Bilodeau L. et al. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthma with or without nasal polyposis. *Rhinology*. 2010;48(4):420–425.
12. Loftus C. A. et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors // *Int. Forum Allergy Rhinol. John Wiley and Sons Inc*. 2020;10(2):199–207.
13. Bachert C. et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc. 2020;145(3):725–739.
14. Fokkens W. J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology. NLM (Medline)*. 2020;58, Suppl S29:1–464.
15. Dennis S. K., Lam K., Luong A. A Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol. Wiley*, 2016;1(5):130–134.
16. Tomassen P. et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc*. 2016;137(5):1449–1456.e4.
17. De Schryver E. et al. Local immunoglobulin E in the nasal mucosa: Clinical implications. *Allergy, Asthma Immunol. Res. Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology*. 2015;7(4):321–331.
18. Zhang N. et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. Allergy*. 2011;66(1):141–148.
19. Van Zele T. et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(4):981–983.
20. Kariyawasam H. H. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: insights into mechanisms of disease from emerging biological therapies. *Expert Review of Clinical Immunology. Taylor and Francis Ltd*. 2019;15(1):59–71.
21. Bousquet J. et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124:3:428–433.
22. Doulaptsi M. et al. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: Paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin. Transl. Allergy. BioMed Central Ltd*. 2018;8(1).
23. Toma S., Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinol. J. Rhinology*. 2016;54(2):129–123.
24. Fokkens W.J. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd*. 2019;74(12):2312–2319.
25. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения омализумаб (ЛСР-000082 от 29.05.2007) [Instruktsiya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya omalizumab (LSR-000082 ot 29.05.2007)]. (in Russ.)
26. Периодический обновляемый отчет по безопасности по препарату Омализумаб за период: 01.01.2018–31.12.2018 [Periodicheskii obnovlyаемый otchet po bezopasnosti po preparatu Omalizumab za period: 01.01.2018–31.12.2018]. (in Russ.)
27. Verbruggen, Katia, Paul Van Cauwenberge, and Claus Bachert. «Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis—and eventually nasal polyps?» *Int. Arch. of Allergy Immunol. Karger Publishers*. 2009;148(2):87–98.
28. Gevaert P. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc*. 2013;131(1).

29. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps | Cochrane Library [Electronic resource]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01415214/full> (accessed: 26.05.2020).
30. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps | Cochrane Library [Electronic resource]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01415096/full> (accessed: 26.05.2020).
31. Gevaert P. et al. D450 Omalizumab efficacy and safety in nasal polyposis: results from two parallel, double-blind, placebo – controlled trials. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* Elsevier BV. 2019;123(5):S17.
32. DeConde A. S. et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope. John Wiley and Sons Inc.* 2017;127(3):550–555.
33. Cardell L. O. et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Impact on management. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc.* 2020;145(3):752–756.
34. Хаитов Р. М. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2009. 656 с. [Khaitov R. M. *Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Med, 2009. 656 p.] (in Russ.)
35. Хаитов М. Р., Намазова-Баранова Л. С., Чучалин А. Г., Дайхес Н. А., Ильина Н. И., Курбачева О. М., Agache I., Bachert C., Bedbrook A., Canonica G. W., Casale T., Cruz A. A., Fokkens W. J., Hellings P. W., Samolinski B., Bousquet J. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины. *Российский аллергологический журнал.* 2017;14(3):46–54 [Khaitov M. R., Namazova-Baranova L. S., Chuchalin A. G., Daikhes N. A., Il'ina N. I., Kurbacheva O. M., Agache I., Bachert C., Bedbrook A., Canonica G. W., Casale T., Cruz A. A., Fokkens W. J., Hellings P. W., Samolinski B., Bousquet J. ARIA 2016: Integrated care pathways for predictive medicine across the life cycle. *Russian Journal of Allergy.* 2017;14(3):46–54] (in Russ.) <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/312>
36. Ильина Н. И., Курбачева О. М., Павлова К. С. Скрининговое эпидемиологическое исследование (GA2LEN) по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России. *Российский аллергологический журнал.* 2009;3;1 [Il'ina N. I., Kurbacheva O. M., Pavlova K. S. Skrininogovoe epidemiologicheskoe issledovanie (GA2LEN) po vyavleniyu allergicheskikh zabolevanii i zabolevanii organov dykhaniya v Rossii. *Russian Journal of Allergy.* 2009;3;1]. (in Russ.)
37. Ильина Н. И., Лусс Л. В., Курбачева О. М., Назарова Е. В. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона. *Российский аллергологический журнал.* 2014;11(2):25–31 [Ilyina N. I., Luss L. V., Kurbacheva O. M. Nazarova E. V. The influence of climatic factors on the spectrum and structure of allergic diseases in the case of the Moscow region. *Russian Journal of Allergy.* 2014;11(2):25–31]. (in Russ.) <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/495>
38. Pawankar R. et al. WAO White Book on Allergy: Update 2013 Executive Summary. 2013.
39. Chuchalin A. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. Dove Medical Press Ltd.* 2014;9(1):963.
40. Уханова О. П. et al. Аэропалеонтологический мониторинг пыльцы трав и плесневых грибов. *Российский медицинский журнал* (Медицинское обозрение). 2020;4(1):48–52. (in Russ.)
41. Уханова О. П., Джабарова А. А., Сивун И. В., Бурьндина Е. И. Перспективы генно-инженерной терапии сезонного аллергического ринита тяжелого течения. *Вестник современной клинической медицины.* 2018;11(2):36–40 [Ukhanova O. P., Dzhabarova A. A., Sivun I. V., Buryndina E. I. Perspectives of genetically engineered therapy in severe seasonal allergic rhinitis. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny.* 2018;11(2):36–40]. (in Russ.). doi: 10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40
42. Vignola A.M. et al. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Munksgaard.* 1998;53(9):833–839.
43. Gergen P. J., Turkeltaub P. C. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: Data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–1980 (NHANES II). *J. Allergy Clin. Immunol. J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(4) PART 1:579–588.
44. Settipane R. J. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: A 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc. Allergy Asthma Proc.* 1998. Vol. 19, № 4. P. 185–188.
45. Ильина Н. И., Курбачева О. М. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит [Electronic resource]. *Российский аллергологический журнал.* 2017;2:47–54 [Il'ina N. I., Kurbacheva O. M. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii: Allergicheskii rinit* [Electronic resource]. *Russian Journal of Allergy;* 2017;2:47–54].
46. Brożek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines–2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc.* 2017;140(4):950–958.
47. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc.* 1998;101;2 SUPPL.
48. Guerra S. et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc.* 2002;109(3):419–425.
49. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит. 2019 (проект) [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii: Allergicheskii rinit. 2019 (proekt)] [Electronic resource]. URL: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/471.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html) (accessed: 27.05.2020).
50. Bousquet J. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology. Mosby Inc.* 2020;145(1):70-80.e3.
51. Bousquet P. J. et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: A cluster randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc.* 2010;126(3):666-668.e5.

52. Hellings P.W. et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Where do we stand today? *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(1):1–7.
53. Gani F. et al. The Characteristics of Severe Chronic Upper-Airway Disease (SCUAD) in Patients with Allergic Rhinitis: A Real-Life Multicenter Cross-Sectional Italian Study. *Int. Arch. Allergy Immunol. S. Karger AG*. 2019;178(4):333–337.
54. Емельянов А. В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Терапевтический архив*. 2003;75(1):23–26 [Emel'yanov A. V. Rasprostranennost' bronkhial'noi astmy i allergicheskogo rinita sredi vzroslogo naseleniya Sankt-Peterburga. *Terapevticheskii arkhiv*. 2003;75(1):23–26]. (in Russ.)
55. Tsabouri S. et al. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014;2(3):332–340.e1.
56. Okayama Y. et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergology International*. 2020;69(2):167–177.
57. Okubo K. et al. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol. Int. Japanese Society of Allergology*. 2006;55(4):379–386.
58. Nagakura T. et al. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy. Clin Exp Allergy*. 2008;38(2):329–337.
59. Okubo K. et al. Add-on omalizumab for inadequately controlled severe pollinosis despite standard-of-care: a randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier*, 2020.
60. Casale T. B. et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc*. 1997;100(1):110–121.
61. Ädelroth E. et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Mosby Inc*. 2000;106(2):253–259.
62. Chervinsky P. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma and Immunology*. 2003;91(2):160–167.
63. Уханова О. П. Использование моноклональных антител в лечении тяжелого сезонного аллергического ринита. Наука и современность: сб. ст. V Международная научно-практическая конференция. Новосибирск, 2010:172–174 [Ukhanova O. P. *Ispol'zovanie monoklonal'nykh antitel v lechenii tyazhelogo sezonnogo allergicheskogo rinita*. Nauka i sovremennost': sb. st. V Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. Novosibirsk, 2010:172–174.].
64. Yu C. et al. Clinical Efficacy and Safety of Omalizumab in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am. J. Rhinol. Allergy. SAGE Publications Inc*. 2020;34(2):196–208.

#### Информация об авторах

**Емельянов Александр Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41)

**Ильина Наталья Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинической работе, Институт иммунологии ФМБА России (115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2)

**Карнеева Ольга Витальевна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и образованию, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России (123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2)

**Карпищенко Сергей Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8)

**Ким Ирина Анатольевна** – доктор медицинских наук, начальник управления науки и образования, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России (123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2)

**Курбачева Оксана Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, Институт иммунологии ФМБА России (115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2)

**Ненашева Наталья Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1)

**Обухова Ольга Валерьевна** – кандидат политических наук, заведующая отделением экономики и ресурсного обеспечения здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения (127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11)

**Свистушкин Валерий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4)

**Уханова Ольга Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии, иммунологии и аллергологии, Ставропольский государственный медицинский университет (355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310)

#### Information about the authors

**Aleksandr V. Emel'yanov** – MD, professor, Mechnikov North-West State Medical University (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015)

**Natal'ya I. Il'ina** – MD, professor, Deputy Director of Clinical Work, Institute of Immunology (24, Kashirskoye shosse, Moscow, Russia, 115478)

**Ol'ga V. Karneeva** – MD, professor, Deputy Director for Science and Education, National Medical Research Center of Otorhinology (30, bild 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russia, 123182)

**Sergei A. Karpishchenko** – MD, professor, Head of the Department of Otorhinology with a clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022)

**Irina A. Kim** – MD, Head of the Department of Science and Education, Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr otorinolaringologii FMBA Rossii (30, bild 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russia, 123182)

**Oksana M. Kurbacheva** – MD, professor, Head of the Department of Asthma, Institute of Immunology (24, Kashirskoye shosse, Moscow, Russia, 115478)

**Natal'ya M. Nenasheva** – MD, professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (2/1, str. 1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 125993)

**Ol'ga V. Obukhova** – candidate of political sciences, Head of the Department of Economics and Resource Health Care, Central Research Institute of Health Organization and Informatization (11, Dobrolyubova str., Moscow, Russia, 127254)

**Valerii M. Svistushkin** – MD, professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (2, str. 4, Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119991)

**Ukhanova Ol'ga Petrovna** – MD, professor, Department of Clinical Pharmacology, Immunology and Allergology, Stavropol'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet (310, Mira str., Stavropol', Russia, 355017)