

Клинико-аллергологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области

Д.В. Киселева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7847-5415>, darinakiseljova@mail.ru

Е.К. Бельтюков, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

В.В. Наумова, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Аллергический ринит, хронический риносинусит (с/без полипов) являются хроническими воспалительными заболеваниями носа и часто сопутствуют бронхиальной астме, усугубляя тяжесть ее течения.

Цель исследования. Определить фенотипы, спектр сенсibilизации и степень тяжести хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области.

Материалы и методы. Анализировался территориальный регистр взрослых пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (n = 85), получавших иммунобиологическую терапию в Свердловской области в октябре 2021 г. При диагностике хронических воспалительных заболеваний носа проводился осмотр оториноларинголога, компьютерная томография придаточных пазух носа, определялось абсолютное число эозинофилов крови, специфические IgE к ингаляционным аллергенам, в т. ч. методом Фадиатоп™, проводились кожные тесты, оценка тяжести назальных симптомов определялась с помощью опросника SNOT-22, ВАШ.

Результаты. Хронические воспалительные заболевания носа были зарегистрированы у 89,4% больных. Аллергический ринит встречался в 54,1% случаев (n = 46). В 54,3% (n = 25) преобладали пациенты со среднетяжелым течением, тяжелое течение наблюдалось в 28,3% случаев (n = 13). Аллергический ринит в 92,3% случаев (n = 36) сопутствовал аллергической астме и в 71,4% (n = 10) – смешанной. Чаще встречалась сенсibilизация к бытовым аллергенам, из сезонных – к пыльце деревьев. Фадиатоп™ был положительный у всех больных с аллергическим ринитом и отрицательный у пациентов с хроническим риносинуситом с/без полипов носа. Больные с хроническим риносинуситом встречались в 35,3% случаев (n = 30); полипы носа были у 23,5% (n = 20). Наиболее высокие показатели эозинофилии крови были у пациентов с сопутствующим хроническим риносинуситом с назальными полипами – 920 кл/мкл. Данный фенотип в 95% случаев сопутствовал неаллергической (эозинофильной) астме.

Выводы. Тяжелое течение бронхиальной астмы практически всегда сопровождается хроническими воспалительными заболеваниями носа. Фадиатоп™ показывает свою высокую информативность в определении фенотипа аллергического ринита.

Ключевые слова: риносинусит, аллергический ринит, тяжелая бронхиальная астма, SNOT-22, ВАШ

Для цитирования: Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Клинико-аллергологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области. *Медицинский совет.* 2022;16(18):11–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and allergological characteristics of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region

Darina V. Kiseleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7847-5415>, darinakiseljova@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis (with/without polyps) are chronic inflammatory diseases of the nose and often accompany asthma, aggravating its severity.

Aim of the study. To determine the phenotypes, spectrum of sensitization and severity of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region.

Materials and methods. The territorial register of adult patients with severe bronchial asthma (n = 85) who received immunobiological therapy in the Sverdlovsk region in October 2021 was analyzed. When diagnosing chronic inflammatory diseases of the nose, an examination by an otorhinolaryngologist and computed tomography of the paranasal sinuses were performed; were determined: the absolute number of blood eosinophils, specific IgE to inhaled allergens, including the Fadiatop™ method; skin tests were performed; assessment of the severity of nasal symptoms was determined using the SNOT-22, VAS.

Results. Chronic inflammatory diseases of the nose were reported in 89.4% of patients. Allergic rhinitis occurred in 54.1% of cases (n = 46). 54.3% (n = 25) were dominated by patients with a moderate course; severe course was observed in 28.3% of cases (n = 13). Allergic rhinitis in 92.3% of cases (n = 36) was accompanied by allergic asthma and in 71.4% (n = 10) – mixed. Sensitization to household allergens was more common, from seasonal allergens to tree pollen. Phadiatop was positive in all patients with allergic rhinitis and negative in patients with chronic rhinosinusitis with/without nasal polyps. Patients with chronic rhinosinusitis occurred in 35.3% of cases (n=30); nasal polyps were in 23.5% (n = 20). The highest rates of blood eosinophilia were in patients with concomitant chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 920 cells/μl. This phenotype in 95% of cases was accompanied by non-allergic (eosinophilic) asthma.

Conclusion. Severe bronchial asthma is almost always accompanied by chronic inflammatory diseases of the nose. Phadiatop shows its high informativeness in determining the phenotype of allergic rhinitis.

Keywords: rhinosinusitis, allergic rhinitis, severe bronchial asthma, SNOT-22, VAS

For citation: Kiseleva D.V., Beltuykov E.K., Naumova V.V. Clinical and allergological characteristics of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) и хронический риносинусит (с носовыми полипами (ХРСПН) или без полипов (ХРБПН)) – наиболее распространенные хронические воспалительные заболевания носа (ХВЗН), встречающиеся у 30% и 10% населения Земли соответственно [1–3].

В РФ во взрослой популяции, согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2010–2011 гг., симптомы АР отмечали 18% респондентов, а частота встречаемости ХРСПН варьирует от 1,3–5,5% [4, 5]. Среди всех ХВЗН, исключая инфекционные, доля АР составляет до 50% [6]. Анализируя степень тяжести обращаемых на прием пациентов с АР, можно сказать, что на долю среднетяжелого и тяжелого персистирующего АР приходится 59% [7].

АР и ХРСПН могут сопутствовать бронхиальной астме (БА), особенно при тяжелом течении с частыми обострениями, требующими большого объема фармакотерапии и стационарного лечения. Данная закономерность, вероятно, обусловлена воспалением верхних дыхательных путей (ДП), которое поддерживает воспаление нижних ДП и наоборот¹ [1, 8]. По данным эпидемиологических исследований, среди больных ХРСПН бронхиальную астму диагностируют значительно чаще – в 45–76% случаев [9], чем у пациентов с АР, – в 15–38% случаев [10]. По данным

международных исследований, опирающихся на данные аллергологического обследования, от 50 до 90% пациентов с тяжелой астмой имеют повышенную чувствительность к ингаляционным аллергенам (клещам домашней пыли, аллергенам кошки, собаки и др.) [11–14]. Также в литературе подчеркивается различие между моносенсибилизацией и полисенсибилизацией пациентов, представляющих разные фенотипы IgE-ассоциированных заболеваний [15]. Так, полисенсибилизация связана с более ранним началом аллергии и более серьезными симптомами по сравнению с моносенсибилизацией. Кроме того, мультиморбидный фенотип полисенсибилизации, по-видимому, встречается в разном возрасте и в различных аллергенных средах и может быть связан со специфическими механизмами заболевания [16].

Также необходимо отметить, что АР и ХРСПН характеризуются значительным социально-экономическим бременем и значительно ухудшают качество жизни пациентов [3, 17, 18].

Таким образом, проблема ХВЗН требует большего внимания и изучения со стороны специалистов. Хотя связь между астмой и ХВЗН общеизвестна, имеется мало опубликованных данных о фактическом распределении фенотипов ХВЗН, в частности, у пациентов с ТБА.

Цель исследования: определить фенотипы, спектр сенсибилизации и степень тяжести хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), получающих иммунобиологическую терапию (ИБТ) в Свердловской области.

¹ Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final_wms.pdf.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021 г. анализировался регистр пациентов с ТБА старше 18 лет, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области². Создание и ведение регистра больных ТБА было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. При включении в регистр все пациенты подписывали информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. При включении пациентов в регистр диагноз тяжелой бронхиальной астмы верифицировался соответственно критериям ATS/ERS от 2014 г. [19] с дальнейшими поправками³. Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

Дизайн исследования: открытое обсервационное нерандомизированное исследование структуры ХВЗН на базе территориального регистра взрослых пациентов (18 лет и старше) с ТБА и сопутствующими ХВЗН.

Для фенотипирования астмы применялись: сбор аллергоанамнеза, кожные пробы с аллергенами, определение специфических IgE, общего IgE и уровня эозинофилов в периферической крови, также проводился тест на определение специфических IgE к ингаляционным аллергенам Phadiatop™ ImmunoCAP (далее Фадиатоп™).

Атопический фенотип ТБА определялся у пациентов при сочетании положительного аллергоанамнеза и положительных кожных проб, или положительного аллергоанамнеза и хотя бы одного положительного клинически значимого специфического IgE, или положительного аллергоанамнеза и положительного результата Фадиатоп™.

Эозинофильный фенотип ТБА определялся при отрицательном аллергоанамнезе, отрицательных кожных тестах, отрицательных специфических IgE и тесте Фадиатоп™, уровне эозинофилов крови более 150 кл/мкл. Смешанный фенотип ТБА устанавливался при наличии у пациентов аллергического компонента и неаллергического компонента заболевания (поздний дебют астмы, наличие ХРсПН +/- гиперчувствительность к аспирину).

Диагноз «АР» устанавливался на основании данных клинического и аллергологического обследования в соответствии с клиническими рекомендациями по АР, утвержденными в 2020 г. [10].

Диагноз «ХРсПН» и «ХРбПН» устанавливался на основании клинических данных, включая осмотр оториноларинголога и КТ придаточных пазух носа.

На момент анализа регистр включал 85 пациентов с ТБА, получающих таргетную терапию омализумабом (n = 42), дупилумабом (n = 14), меполизумабом (n = 15), бенрализумабом (n = 8), реслизумабом (n = 6). Анализ проводился в группах пациентов с ТБА, у которых астма сочеталась с АР, с ХРсПН, с ХРбПН и с комбинацией «АР+ХРсПН» и «АР+ХРбПН».

Пациенты, которые начали получать терапию задолго до планируемого исследования и при этом не заполняли опросники SNOT-22 и ВАШ и не имели анализа крови на эозинофилы, общий IgE, исключались из того или иного блока данного исследования.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основная часть больных ТБА в регистре – женщины (n = 73), что в 6 раз превысило количество мужчин (n = 12). Преобладание женщин наблюдается по всем фенотипам ХВЗН. Средний возраст больных $50,0 \pm 12,1$ (Q1–Q3: 47,4–52,6) года (от 18 до 68 лет). В структуре назальной патологии у пациентов с ТБА преобладал АР – 36,5% (n = 31). ХРсПН был выявлен у 23,5% (n = 20), комбинация «АР + ХРсПН» – у 16,5% (n = 14), «АР + ХРбПН» – у 1,2% (n = 1), ХРбПН – у 11,8% (n = 10). Таким образом, воспалительные заболевания носа были зарегистрированы у 89,4% пациентов регистра (n = 76) (табл. 1).

Среди всех пациентов с АР (n = 46) выявлено преобладание среднетяжелого течения АР в 54,3% случаев (n = 25). Легкое и тяжелое течение АР составило 17,4% и 28,3% соответственно (n = 8 и n = 14) (табл. 2). При среднетяжелом и тяжелом АР частота комбинации с ХРсПН составила 32% (8 пациентов из 25) и 38,5% (5 пациентов из 13) соответственно. При легком АР комбинация с ХРсПН выявлена у одного пациента из восьми (12,5%). Персистирующее течение АР встречалось в 73,9% (n = 34) случаев и преобладало над интермиттирующим течением ринита – 26,1% (n = 12). При анализе пациентов с АР по степени тяжести и характеру течения

² <https://docs.cntd.ru/document/561508478>.

³ Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final_wms.pdf.

● **Таблица 1.** Половозрастная характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующей назальной патологией в регистре Свердловской области

● **Table 1.** Gender and age characteristics of patients with severe bronchial asthma and concomitant nasal pathology in the register of the Sverdlovsk region

Показатели	Всего в регистре пациентов ТБА и ХВЗН, n = 85	АР, n = 31	ХРсПН, n = 20	АР + ХРсПН, n = 14	ХРбПН, n = 10	АР + ХРбПН, n = 1
Женщины, n (%)	73 (85,9)	28 (90,3)	17 (85,0)	12 (85,7)	9 (90)	1(100)
Мужчины, n (%)	12 (14,1)	3 (9,7)	3 (15,0)	2 (14,3)	1 (10)	0 (0)
Средний возраст, М ± SD/ Ме (Q1–Q3)	50,0 ± 12,1 (47,4–52,6)	44,0 (36,0–51,0)	59,5 (53,8–64,2)	47,0 (41,5–57,2)	53,0 ± 7,5 (47,6–58,4)	65 (65,0–65,0)

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов с аллергическим ринитом (n = 46)

● **Table 2.** Characteristics of patients with allergic rhinitis (n = 46)

Классификация	Категории	Фенотип			P
		АР, n = 31 (67,4%)	АР + ХРбПН, n = 1 (2,1%)	АР + ХРсПН, n = 14 (30,5%)	
В зависимости от этиологического фактора	круглогодичный	24 (77,4)	1 (100,0)	8 (57,1)	0,308
	сезонный	7 (22,6)	0 (0,0)	6 (42,9)	
По характеру течения	интермиттирующий	7 (22,6)	1 (100,0)	4 (28,6)	0,215
	персистирующий	24 (77,4)	0 (0,0)	10 (71,4)	
По степени тяжести	легкая	7 (22,6)	0 (0,0)	1 (7,1)	0,632
	средняя	16 (51,6)	1 (100,0)	8 (57,1)	
	тяжелая	8 (25,8)	0 (0,0)	5 (35,7)	

нами были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$): у пациентов с интермиттирующим АР чаще отмечались симптомы, соответствующие легкой степени тяжести (66,7%); среднетяжелое и тяжелое течение было характерно для пациентов с персистирующим течением АР (рис. 1).

При анализе степени тяжести АР у пациентов с ТБА по опросникам SNOT-22 и ВАШ определялись статистически значимые различия ($p < 0,001$ и $p < 0,014$ соответственно, используемый метод – U-критерий Манна – Уитни): при легком течении АР (n = 5) среднее значение SNOT-22 – $25,00 \pm 17,85$ балла (95% ДИ 2,84–47,16), ВАШ – $4,40 \pm 3,51$ балла (95% ДИ 0,05–8,75); при среднетяжелом течении (n = 20): SNOT-22 – $36,90 \pm 17,47$ балла (95% ДИ 28,72–45,08), ВАШ – $6,00 \pm 2,43$ балла (95% ДИ 4,86–7,14); при тяжелом течении (n = 11): SNOT-22 – $66,64 \pm 17,04$ балла (55,19–78,09), ВАШ – $8,09 \pm 1,58$ балла (95% ДИ 7,03–9,15) (рис. 2, 3).

Был проведен анализ показателей SNOT-22 и ВАШ в зависимости от фенотипа ХВЗН.

При сопоставлении SNOT-22 в зависимости от фенотипа ХВЗН нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,355$) (используемый метод – t-критерий Стьюдента) (табл. 3).

При сопоставлении ВАШ в зависимости от фенотипа ХВЗН нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,812$) (используемый метод – U-критерий Манна – Уитни) (табл. 4).

● **Рисунок 1.** Классификация аллергического ринита по степени тяжести и характеру течения

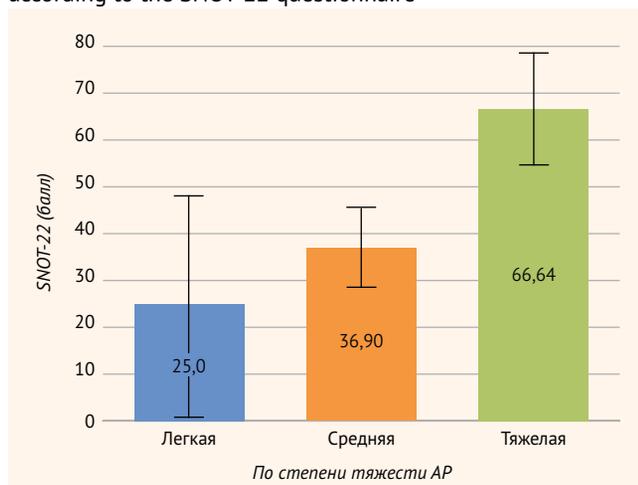
● **Figure 1.** Classification of allergic rhinitis according to the severity and nature of the course



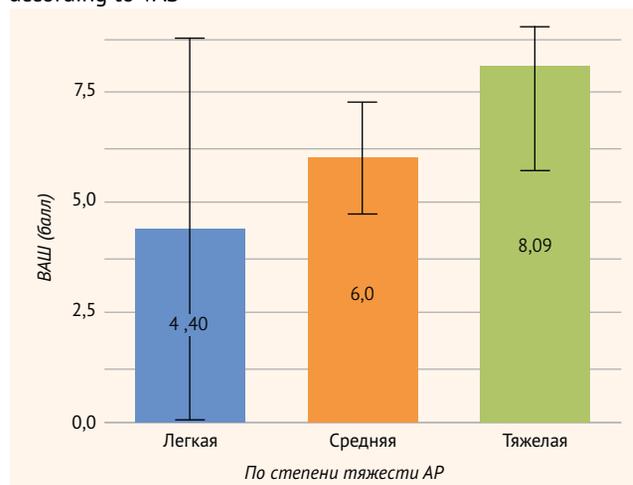
При анализе распределения пациентов по фенотипам ТБА с учетом фенотипа ХВЗН (табл. 4) оказалось, что в группе больных аллергической ТБА (I45.0, n = 39) у 27 пациентов был АР и у 9 пациентов – АР + ХРсПН, т. е. у 33 пациентов (84,6%) был АР (рис. 4).

В группе больных с неаллергической ТБА (I45.1, n = 32) у 19 пациентов определялся ХРсПН и у 7 – ХРбПН, т. е. у 26 пациентов (81,25%) был ХРС с полипами или без. При этом отсутствовали пациенты с АР.

- **Рисунок 2.** Оценка степени тяжести аллергического ринита по опроснику SNOT-22
- **Figure 2.** Assessment of the severity of allergic rhinitis according to the SNOT-22 questionnaire



- **Рисунок 3.** Оценка степени тяжести аллергического ринита по ВАШ
- **Figure 3.** Assessment of the severity of allergic rhinitis according to VAS



- **Таблица 3.** Анализ результатов по опроснику SNOT-22 в зависимости от фенотипа ХВЗН
- **Table 3.** Analysis of the results of the SNOT-22 questionnaire depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose

Фенотип ХВЗН	SNOT-22 (балл)			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
АР	41,79 ± 20,58	33,10–50,48	24	АР – АР + ХРсПН / ХРбПН = 0,355 АР + ХРсПН / ХРбПН – ХРсПН / ХРбПН = 0,408 АР – ХРсПН / ХРбПН = 0,794
АР + ХРсПН / ХРбПН	49,42 ± 27,33	32,05–66,78	12	
ХРсПН / ХРбПН	43,21 ± 18,56	36,02–50,41	28	

- **Таблица 4.** Анализ результатов по ВАШ в зависимости от фенотипа ХВЗН
- **Table 4.** Analysis of VAS results depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose

Фенотип ХВЗН	ВАШ (балл)			p
	Me	Q1–Q3	n	
АР	7,00	4,75–8,00	24	АР – АР + ХРсПН / ХРбПН = 0,812 АР + ХРсПН / ХРбПН – ХРсПН / ХРбПН = 0,377 АР – ХРсПН / ХРбПН = 0,466
АР + ХРсПН / ХРбПН	6,00	5,00–9,00	12	
ХРсПН / ХРбПН	5,00	5,00–8,00	28	

В группе больных смешанной (аллергическая и неаллергическая) БА (n = 14) АР встречался у 4 пациентов, и ХРС +/- полипы – у 4 пациентов (табл. 5).

Таким образом, для АР характерно сочетание с аллергической БА, а для ХРС +/- полипы – сочетание с неаллергической БА. При смешанной ТБА с одинаковой частотой встречаются АР и ХРС +/- полипы.

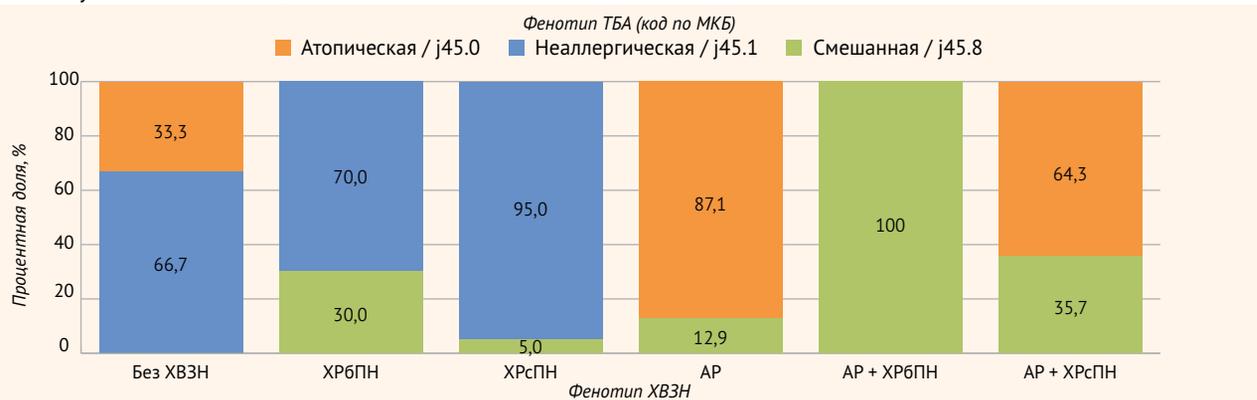
При оценке значений Фадиатоп™-теста в зависимости от фенотипа ХВЗН, у больных с ХРсПН (n = 14) и с ХРбПН (n = 6) и у пациентов без ХВЗН (n = 7) Фадиатоп™ был отрицательный, а у пациентов с АР, АР + ХРсПН, АР + ХРбПН Фадиатоп™ был выше референсных значений (табл. 6).

При анализе профиля сенсibilизации у пациентов с АР (кожные тесты +/- специфические IgE крови) выявлено преобладание сенсibilизации к бытовым (домашняя пыль, клещи домашней пыли) аллергенам и эпидермальным аллергенам (кошка и собака). У пациентов с АР +

ХРсПН частота сенсibilизации к эпидермальным аллергенам была ниже, чем в группе АР, при этом также преобладала сенсibilизация к бытовым аллергенам. У пациентов с АР + ХРсПН сенсibilизация к деревьям была сопоставима с таковой у пациентов с изолированным АР, но преобладала сенсibilизация к луговым травам (рис. 6). Полисенсibilизированными в группе пациентов с АР были 96,4% (n = 27) пациентов, в группе АР + ХРбПН + АР + ХРсПН – 85,7% (n = 12). Профиль сенсibilизации в разных группах не отличался, чаще встречалось сочетание бытовой и эпидермальной сенсibilизации.

При оценке уровня эозинофилов между различными фенотипами были получены статистически значимые различия в группах сравнения АР/ХРсПН: АР – 337 кл/мкл (Q1–Q3: 172,50–614,75), ХРсПН – 920 кл/мкл (Q1–Q3: 477,50–1130,00) и АР/ХРсПН + ХРбПН: АР – 337 кл/мкл (Q1–Q3: 172,50–614,75), в группе ХРсПН + ХРбПН:

- **Рисунок 4.** Анализ фенотипа тяжелой бронхиальной астмы (код по МКБ) в зависимости от фенотипа хронических воспалительных заболеваний носа
- **Figure 4.** Analysis of the phenotype of severe bronchial asthma (ICD code) depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose



- **Таблица 5.** Структура ХВЗН в зависимости от фенотипа ТБА
- **Table 5.** Structure of chronic inflammatory diseases of the nose depending on the phenotype of severe bronchial asthma

Фенотипы ТБА (код МКБ-10), кол-во в регистре	ХВЗН, n = 76				
	АР, n (40,8%)	АР + ХР6ПН, n (1,3%)	АР + ХРсПН, n (18,4%)	ХРсПН, n (26,3%)	ХР6ПН, n (13,2%)
J45.0, n = 39	27 (69,2)	0	9 (23,1)	0	0
J45.1, n = 32	0	0	0	19 (59,4)	7 (21,9)
J45.8, n = 14	4 (28,6)	1 (7,1)	5 (35,7)	1 (7,1)	3 (21,4)

776 кл/мкл (Q1–Q3: 414,00– 1120,00) (рис. 6). Таким образом, для групп с ХРсПН + ХР6ПН и ХРсПН была характерна значительно более выраженная эозинофилия.

При анализе данных уровня общего IgE у пациентов с ХВЗН нами был получен статистически значимый более высокий уровень общего IgE ($p = 0,022$) у пациентов с АР: 243 МЕ/мл (Q1– Q3: 94,00–613,00) по сравнению с больными ХР6ПН + ХРсПН: 84,1 МЕ/мл (Q1–Q3: 29,86–400,00) (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании ХВЗН встречались у 89,4% пациентов с ТБА, в исследованиях зарубежных авторов, оценивающих сопутствующую патологию у пациентов с ТБА, – в 70–74% случаев [20, 21], что можно объяснить небольшим числом пациентов с гормонозависимой астмой в нашем исследовании ($n = 10$) и значительным числом таких больных по данным коллег (а, как известно, системные ГКС способны нивелировать симптомы ХВЗН). У пациентов с атопической ТБА в 84,6% встречался АР, что было сопоставимо с полученными данными зарубежных коллег – 80% [22]. В нашем исследовании среди пациентов с АР чаще отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение (89,4%), что объясняется сопутствующей ТБА; в зарубежных работах у пациентов с АР на приеме врача-аллерголога этот показатель был равен 76% [7], при этом тяжесть БА не учитывалась.

По данным В. Leynaert et al. 2004 г., установлено, что сенсибилизация к деревьям и клещам домашней пыли

- **Таблица 6.** Характеристика Фадиатоп™ в зависимости от фенотипа ХВЗН

- **Table 6.** Characteristics of Phadiatop depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose

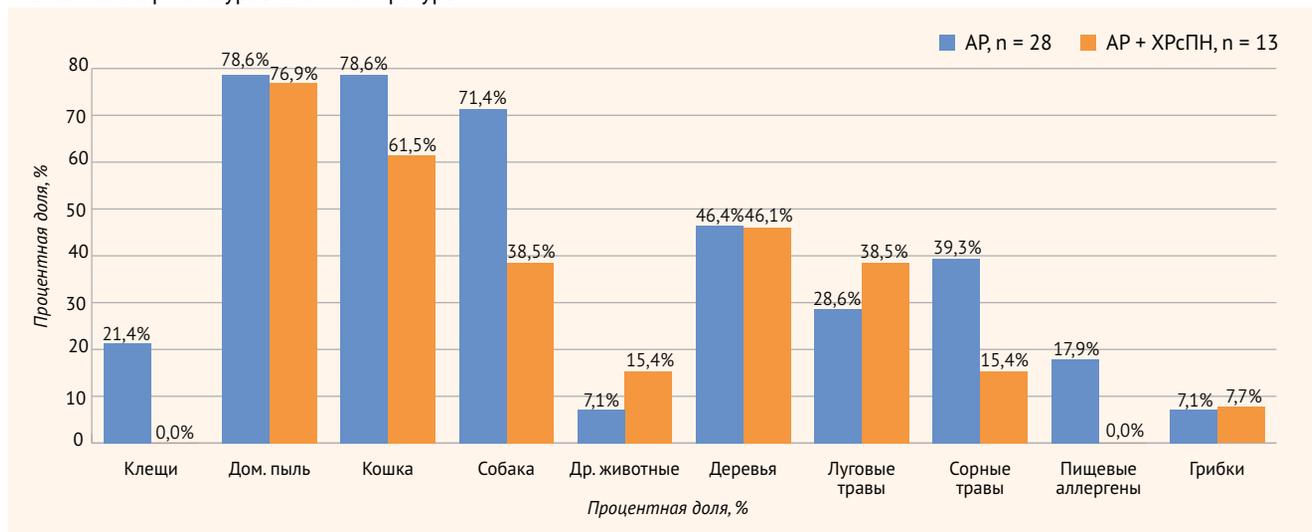
Фенотип ХВЗН	Фадиатоп™ (PAU/l)	
	Me	Q1–Q3
без ХВЗН, n = 7	0,10	0,04–0,22
ХР6ПН, n = 6	0,04	0,01–0,09
ХРсПН, n = 14	0,17	0,08–0,58
АР, n = 21	5,8	3,27–34,7
АР + ХР6ПН, n = 1	0,89	0,89–0,89
АР + ХРсПН, n = 10	7,45	5,25–11,12

ассоциирована с выраженной гиперреактивностью дыхательных путей [23]. Так и в нашем исследовании большинство пациентов были полисенсibilизированы, а основными аллергенами являлись пыльца деревьев и бытовые аллергены (клещи домашней пыли). В группе больных с неаллергической ТБА (J45.1, $n = 32$) отсутствовали пациенты с АР, в то время как у 26 пациентов (81,3%) определялся ХРС с/без полипов носа, что может быть важным маркером неаллергической ТБА.

Учитывая высокий уровень теста Фадиатоп™ у пациентов с АР – 5,34 PAU/l и в группе АР + ХРсПН – 7,45 PAU/l, а также отрицательные результаты теста у пациентов без АР, можно сделать вывод о том, что Фадиатоп™ может быть использован для отбора пациентов с ХВЗН на ИБТ. На сегодняшний день из всех препаратов таргетной тера-

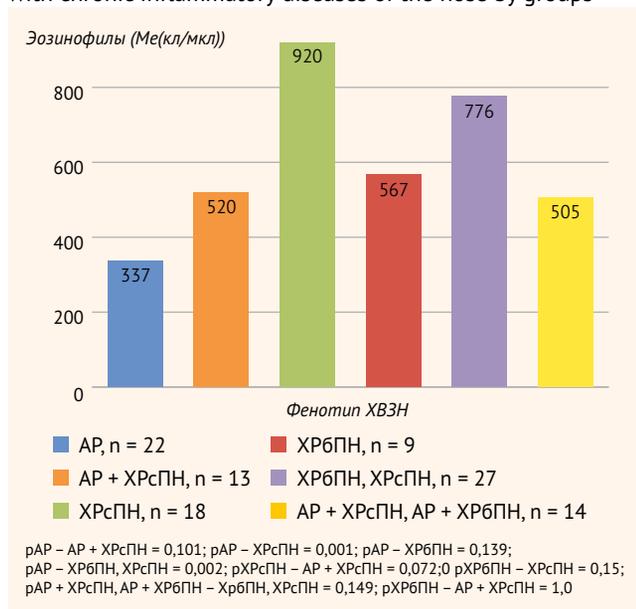
● **Рисунок 5.** Структура сенсibilизации у пациентов с аллергическим ринитом и сочетанием фенотипов аллергического ринита и хронического риносинусита с полипами носа

● **Figure 5.** Structure of sensitization in patients with allergic rhinitis and a combination of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis phenotypes with nasal polyps



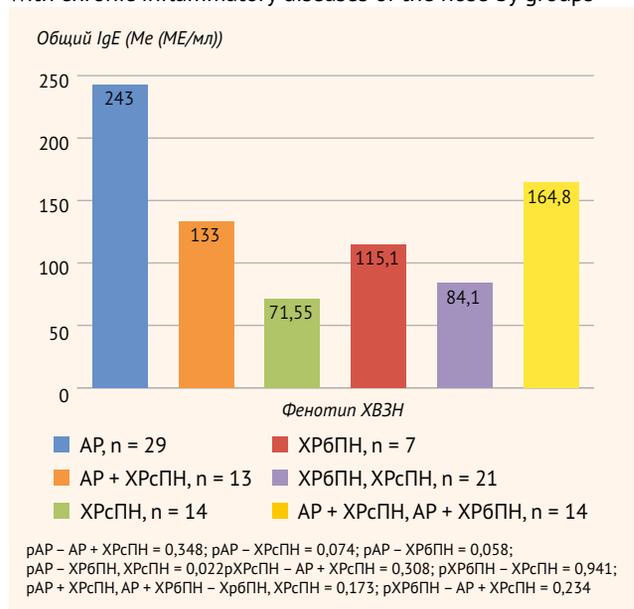
● **Рисунок 6.** Уровень эозинофилии (Ме (кл/мкл)) у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа по группам

● **Figure 6.** The level of eosinophilia (Ме (с/μl)) in patients with chronic inflammatory diseases of the nose by groups



● **Рисунок 7.** Уровень общего IgE (Ме (МЕ/мл)) у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа по группам

● **Figure 7.** Level of total IgE (Ме (IU/ml)) in patients with chronic inflammatory diseases of the nose by groups



пии только омализумаб имеет показание к применению «лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита» и включен в клинические рекомендации по терапии аллергического ринита. В России омализумаб представлен под двумя торговыми наименованиями: Ксолар (Новартис Фарма АГ) и Генолар (АО «ГЕНЕРИУМ»).

Средний показатель эозинофилов крови у пациентов с ТБА в сочетании с АР составил 337 кл/мкл, при сочетании с ХРсПН – 920 кл/мкл. В работах зарубежных авторов среднее значение уровня эозинофилов у пациентов с ТБА составило 296 кл/мкл [22]; данных оценки уровня эозинофилов в зависимости от фенотипа ХВЗН в сочетании с ТБА

найти не удалось. Среднее значение уровня общего IgE у пациентов с ТБА, представленное в литературе, – 470,3 кЕд/л [21]. В нашем исследовании у пациентов с ТБА и сопутствующим АР уровень общего IgE составил 243 МЕ/мл, а у пациентов с ТБА и сопутствующим ХРсПН + ХРбПН этот показатель был значимо ниже и составили 83,1 МЕ/мл.

При оценке баллов по опросникам SNOT-22 и ВАШ мы не подтвердили свою гипотезу о более выраженном влиянии симптомов ХРсПН на качество жизни пациентов с ТБА по сравнению с АР и ТБА, не получив значимых различий в этих группах.

Что касается ограничений данного исследования, то к ним можно отнести исключение части пациентов при анализе тех или иных показателей в силу отсутствия необходимых обследований или вследствие отсутствия заполненных опросников, что может влиять на результат проведенного анализа.

ВЫВОДЫ

Данное исследование – это впервые проведенный анализ сопутствующей назальной патологии у пациентов с ТБА, отобранных на таргетную терапию в Свердловской области, которое дает клинко-аллергологическую характеристику ХВЗН у пациентов с ТБА, получающих иммунобиологическую терапию, и подтверждает взаимное влияние ХВЗН и БА в сторону утяжеления течения, ухудшения качества жизни пациентов с данными заболеваниями и представляет информацию из реальной клинической

практики об особенностях сочетания отдельных фенотипов ХВЗН и ТБА. Высокий уровень теста Фадиатоп™ у пациентов с АР и отрицательные результаты теста у пациентов без АР позволяют рекомендовать применение теста Фадиатоп™ для фенотипирования ХВЗН при отборе пациентов на таргетную терапию. Учитывая отсутствие в группе пациентов с неаллергической ТБА пациентов с АР, и в то же время наличие в 81,3% случаев пациентов с ХРС с/без полипов, можно рассматривать данный признак как маркер неаллергической ТБА.

Разработанный нами территориальный регистр больных ТБА позволяет мониторировать не только течение ТБА на фоне таргетной терапии, но и оценивать эффективность иммунобиологической терапии сопутствующих ХВЗН с применением опросников ВАШ и SNOT-22. 

Поступила / Received 05.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2022

Принята в печать / Accepted 05.08.2022

Список литературы / References

- Licari A., Castagnoli R., Denicolò C.F., Rossini L., Marseglia A., Marseglia G.L. The Nose and the Lung: United Airway Disease? *Front Pediatr.* 2017;5:44. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00044>.
- Katellaris C.H., Lee B.W., Potter P.C., Maspero J.F., Cingi C., Lopatin A. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):186–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x>.
- DeConde A.S., Soler Z.M. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(2):134–139. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4297>.
- Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
- Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпищенко С.А., Ким И.А., Курбачева О.М. и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE-терапии. *Российская оториноларингология.* 2020;(3):88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
- Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Karneeva O.V., Karpishchenko S.A., Kim I.A., Kurbatcheva O.M., et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2020;(3):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
- Zacharasiewicz A., Douwes J., Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol.* 2003;56(4):385–390. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00043-x).
- Rugina M., Pribil C., Hasnaoui A.EI., Chanal I., Rugina M., Pribil C. et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis : DREAMS study group. *Clin Exp Allergy.* 2005;(1):728–732. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x>.
- Licari A., Castagnoli R., Tosca M.A., Marseglia G., Licari A., Castagnoli R. et al. Personalized therapies for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2019;4(5):275–281. <https://doi.org/10.1080/23808993.2019.1681896>.
- Чичикова Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе. *РМЖ.* 2015;(18):1132–1136. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Bronhialynaya_astma_i_zabolevaniya_polosti_nosa_i_okolonosovyh_pazuh_edinstvo_patologicheskikh_processov_dykhatelynoy_sisteme/.
- Chichikova N.V. Bronchial asthma and diseases of the nose and paranasal sinuses: the unity of pathological processes in the respiratory system. *RMJ.* 2015;(18):1132–1136. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Bronhialynaya_astma_i_zabolevaniya_polosti_nosa_i_okolonosovyh_pazuh_edinstvo_patologicheskikh_processov_dykhatelynoy_sisteme/.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации.* М.; 2020. 87 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- Astafyeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daikhes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical recommendations.* Moscow; 2020. 87 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470–477. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00261903>.
- Dolan C.M., Fraher K.E., Bleecker E.R., Borish L., Chipps B., Hayden M.L. et al. Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: A large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):32–39. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61707-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61707-3).
- Moore W.C., Bleecker E.R., Curran-Everett D., Erzurum S.C., Ameredes B.T., Bacharier L. et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639>.
- Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R., Calhoun W.J., Castro M., Comhair S.A.A. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):356–362. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1317PP>.
- Bousquet J., Anto J.M., Wickman M., Keil T., Valenta R., Haahtela T. et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015;70(9):1062–1078. <https://doi.org/10.1111/all.12637>.
- Siroux V., Ballardini N., Soler M., Lupinek C., Boudier A., Pin I. et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy.* 2018;73(7):1447–1458. <https://doi.org/10.1111/all.13410>.
- Blaiss M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):43–52.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
- Bhattacharyya N., Villeneuve S., Joish V.N., Amand C., Mannent L., Amin N. et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019;129(9):1969–1975. <https://doi.org/10.1002/lary.27852>.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- Heffler E., Blasi F., Latorre M., Menzella F., Paggiaro P., Pelaia G. et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1462–1468. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.016>.
- Bresciani M., Paradis L., Roches D., Vachier I., Godard P., Bousquet J. et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):73–80. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111593>.
- Boulet L., Boulay M.E. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):377–393. <https://doi.org/10.1586/ers.11.34>.
- Leynaert B., Neukirch C., Kony S., Guéniérou A., Bousquet J., Aubier M. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Киселева Д.В., Бельтюков Е.К.

Написание текста – Киселева Д.В., Наумова В.В.

Сбор и обработка материала – Киселева Д.В., Наумова В.В.

Обзор литературы – Киселева Д.В.

Редактирование – Бельтюков Е.К., Наумова В.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Darina V. Kiseleva, Evgeny K. Beltyukov

Text development – Darina V. Kiseleva, Veronika V. Naumova

Collection and processing of material – Darina V. Kiseleva, Veronika V. Naumova

Literature review – Darina V. Kiseleva

Editing – Evgeny K. Beltyukov, Veronika V. Naumova

Информация об авторах:

Киселева Дарина Викторовна, ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 9446-7866; darinakiseljova@mail.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 6987-1057; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 8210-6478; nika.naumova@gmail.com

Information about the authors:

Darina V. Kiseleva, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; darinakiseljova@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov, Dr. Sci. (Med.), Professor; Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nika.naumova@gmail.com