

## Эффективность анти-IgE-терапии аллергического ринита у больных тяжёлой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом в реальной клинической практике

Д.В. Киселева, Е.К. Бельтюков, В.В. Наумова  
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Препарат омализумаб, связывая IgE у больных атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, способен улучшать клинико-функциональные показатели и качество жизни пациентов.

**Цель.** Оценить эффективность анти-IgE-терапии у пациентов с аллергическим ринитом, получающих лечение омализумабом по поводу сопутствующей тяжёлой атопической бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** Открытое неинтервенционное проспективное нерандомизированное исследование по оценке эффективности омализумаба при аллергическом рините проводилось в Свердловской области в октябре 2021 года на основе регионального регистра взрослых больных тяжёлой бронхиальной астмой, имеющих хронические воспалительные заболевания носа и получающих таргетную терапию. Динамика состояния пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа оценивалась по опросникам SNOT-22 (Sino-nasal outcome test 22) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала) исходно, через 4 и 12 мес терапии омализумабом. Оценивался также уровень эозинофилов периферической крови до и после 4 мес лечения омализумабом.

**Результаты.** В исследование было включено 26 пациентов. При оценке тяжести назальных симптомов с помощью опросника SNOT-22 исходно и спустя 4 мес приёма омализумаба выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести симптомов ( $p < 0,001$ ): исходно —  $46,85 \pm 22,04$  баллов (95% доверительный интервал (ДИ) 37,94–55,75), спустя 4 мес —  $30,65 \pm 14,81$  баллов (95% ДИ 24,67–36,64). По опроснику SNOT-22 до терапии и спустя 4 и 12 мес выявлено статистически значимое улучшение ( $p = 0,001$ ) — 47,5 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 35,7–59,3), 30,4 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 22,1–38,1) и 24,9 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 16,9–32,9) баллов соответственно. По шкале ВАШ наблюдалось улучшение контроля симптомов ринита: до терапии — 8,0 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 6,2–9,0), спустя 4 мес — 5,0 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3,2–5,8), через 12 мес лечения — 5,0 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4,0–6,8). Уровень эозинофилов ( $n = 16$ ) снизился с  $510,9 \pm 317,9$  кл/мкл (95% ДИ 341,5–680,3) до  $327,4 \pm 217,7$  кл/мкл (95% ДИ 211,4–443,5) через 4 мес анти-IgE-терапии ( $p < 0,041$ ).

**Заключение.** Омализумаб в реальной клинической практике продемонстрировал улучшение контроля над симптомами ринита и повышение качества жизни у больных аллергическим ринитом с сопутствующей тяжёлой атопической бронхиальной астмой, что сопровождалось статистически значимым снижением уровня эозинофилии периферической крови, во многом определяющей степень тяжести воспаления дыхательных путей и клинических проявлений аллергического ринита и бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** аллергический ринит; тяжёлая бронхиальная астма; омализумаб; SNOT-22; ВАШ.

### Как цитировать

Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Эффективность анти-IgE-терапии аллергического ринита у больных тяжёлой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом в реальной клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1533>

Рукопись получена: 05.04.2022 Рукопись одобрена: 11.07.2022 Опубликована: 19.07.2022

## The effectiveness of anti-IgE therapy for allergic rhinitis in patients with severe atopic bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis in real clinical practice

Darina V. Kiseleva, Evgeny K. Beltyukov, Veronika V. Naumova  
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Omalizumab, by binding IgE in atopic patients, can improve clinical and functional parameters and patients' quality of life.

**AIM:** to evaluate efficacy of anti-IgE therapy in patients with allergic rhinitis treated with omalizumab for concomitant severe atopic asthma in real clinical practice.

**MATERIALS AND METHODS:** An open, non-interventional, prospective and non-randomized study in a real clinical practice. The study was conducted in the Sverdlovsk region in October 2021 based on a regional registry of adult patients with severe asthma with chronic nasal inflammatory diseases and receiving targeted therapy. Dynamics of nasal symptoms was assessed using SNOT-22 (Sino-nasal outcome test 22) questionnaire and VAS (Visual analogue scale) initially, after 4 and 12 months of omalizumab therapy. Peripheral blood eosinophils level was also assessed before and after 4 months of omalizumab therapy.

**RESULTS:** The study included 26 patients. Assessment of nasal symptoms dynamics using the SNOT-22 questionnaire at baseline and after 4 months on omalizumab therapy revealed decrease in the severity of symptoms ( $p < 0.001$ ): baseline —  $46.85 \pm 22.04$  points (95% CI 37.94–55.75), after 4 months —  $30.65 \pm 14.81$  points (95% CI 24.67–36.64). Also improvement in SNOT-22 questionnaire score was revealed in 18 patients treated with omalizumab during 12 month: before therapy — 47.5 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 35.7–59.3), after 4 months — 30.4 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 22.1–38.1), after 12 months — 24.9 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 16.9–32.9) ( $p = 0.001$ ). Improvement in rhinitis symptoms control was observed according to the VAS scale: VAS before therapy — 8.0 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 6.2–9.0), after 4 months — 5.0 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3.2–5.8), after 12 months of treatment — 5.0 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4.0–6.8). The level of eosinophils ( $n = 16$ ) decreased from  $510.9 \pm 317.9$  cells/ $\mu$ l (95% CI 341.5–680.3) to  $327.4 \pm 217.7$  cells/ $\mu$ l (95% CI 211.4–443.5) after 4 months of anti-IgE therapy ( $p < 0.041$ ).

**CONCLUSIONS:** Omalizumab in real clinical practice has demonstrated improvement of rhinitis symptoms control and quality of life in patients with allergic rhinitis with concomitant severe atopic asthma. It was accompanied by a statistically significant decrease in peripheral blood eosinophils level, that largely determines airway inflammation severity and clinical manifestations of allergic rhinitis and bronchial asthma.

**Keywords:** allergic rhinitis; severe bronchial asthma; omalizumab; SNOT-22; VAS.

## To cite this article

Kiseleva DV, Beltyukov EK, Naumova VV. The effectiveness of anti-IgE therapy for allergic rhinitis in patients with severe atopic bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1533>

Received: 05.04.2022 Accepted: 11.07.2022 Published: 19.07.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространённым хроническим воспалительным заболеванием верхних дыхательных путей: в мире АР страдает от 4 до 32% населения, в России — 10–24% [1]. Наиболее часто АР сочетается с бронхиальной астмой: заболевания являются коморбидными, связаны патофизиологически и эпидемиологически, характеризуются сенсibilизацией с выработкой IgE к аэроаллергенам [2]. Бронхиальная астма выявляется у 15–38% пациентов с АР, в то же время 55–85% пациентов с бронхиальной астмой отмечают симптомы АР [3].

Для АР характерны чихание, заложенность носа, ринорея, постназальный затёк, кашель. Помимо местных симптомов, у многих пациентов с АР и хроническим риносинуситом отмечаются головная боль, утомляемость, нарушение качества сна, потеря обоняния, а также когнитивные расстройства, что значительно снижает качество жизни и работоспособность [4–8].

В данной работе представлен анализ влияния анти-IgE-терапии омализумабом на течение АР у пациентов, получающих таргетную терапию по поводу основного заболевания — тяжёлой атопической бронхиальной астмы.

**Цель исследования** — оценить эффективность анти-IgE-терапии у пациентов с АР, получающих лечение омализумабом по поводу сопутствующей тяжёлой атопической бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено открытое неинтервенционное проспективное нерандомизированное исследование эффективности омализумаба в реальной клинической практике. Исследование проводилось без контрольной группы, методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после»).

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты из территориального регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой (ТБА), у которых диагностирован сопутствующий АР.

Пациенты с ТБА включались в регистр, утверждённый приказом Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) от 28.08.2019 № 1670-п, на основании приказа МЗ СО от 24.01.2014 № 64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю "аллергология и иммунология"»<sup>1</sup> и приказа МЗ СО и Территориального фонда обязательного медицинского страхования СО от 23.01.2015 № 73-п/17 «О формировании и ведении

<sup>1</sup> Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/561508478>. Дата обращения: 15.01.2022.

территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов»<sup>2</sup>. В Тарифном соглашении по обязательному медицинскому страхованию СО от 28.12.2019, приложение № 13<sup>3</sup>, была произведена разгруппировка клинко-статистических групп, что позволило децентрализовать таргетную терапию больным ТБА.

*Критерии исключения:* пациенты без диагноза АР, опухоли придаточных пазух носа, пациенты, проходившие курс лучевой терапии области головы и шеи, перфорации носовой перегородки, перелом носа в предшествующие 3 мес, пациенты с неоперированной гипертрофией аденоидов в анамнезе, а также лица моложе 18 лет.

### Продолжительность исследования

В анализ вошли пациенты с АР ( $n=26$ ), набранные в регистр больных ТБА с июня 2018 по январь 2021 г. Каждый пациент проходил оценочные визиты до начала терапии, на 4-м и 12-м мес терапии. Таким образом, на момент анализа данных (октябрь 2021 года) 18 пациентов прошли оценочные визиты: исходный, Месяц 4 и Месяц 12; 26 пациентов — исходный и Месяц 4. Оценка динамики уровня среднего количества эозинофилов проведена у 16 пациентов, так как не все организации, на базе которых проходило лечение и наблюдение, смогли выполнить общий анализ крови с подсчётом количества эозинофилов.

У всех включённых в исследование пациентов диагноз АР был поставлен не менее чем за 1 год до исследования на основании положительного аллергологического анамнеза в сочетании с положительными кожными аллерготестами, или на основании сочетания положительного аллергоанамнеза и положительного клинически значимого специфического IgE, или положительного аллергоанамнеза в сочетании с положительным тестом на ингаляционные аллергены Фадиатоп.

### Описание медицинского вмешательства

Диагноз ТБА устанавливался на основании критериев Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (European Respiratory Society and American Thoracic Society, ATS/ERS, 2014) [9] с последующими изменениями [10, 11]. Это пул больных, у которых астма остаётся неконтролируемой, несмотря на терапию высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов / длительно действующих  $\beta_2$ -адреноагонистов (ступени 4 или 5 по GINA — критерии Глобальной инициативы по борьбе с астмой) для поддержания контроля заболевания при высокой приверженности к лечению, терапию сопутствующих заболеваний, или больных, утрачивающих контроль над астмой при попытке снизить объём терапии.

Аллергический фенотип ТБА устанавливался на основании положительного аллергологического анамнеза в сочетании с положительными кожными аллерготестами, или на основании положительного аллергоанамнеза в сочетании с положительным клинически значимым специфическим IgE, или положительного аллергоанамнеза в сочетании с положительным тестом на ингаляционные аллергены Фадиатоп.

Смешанный фенотип ТБА устанавливался при наличии у пациентов аллергического и неаллергического (поздний дебют астмы, наличие хронического риносинусита с полипами носа) компонента заболевания.

АР определялся по данным клинко-аллергологического обследования, согласно

<sup>2</sup> Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/429068863>. Дата обращения: 15.01.2022.

<sup>3</sup> Приложение 13 к Тарифному соглашению по ОМС от 28.12.2019 «Перечень КСГ, коэффициенты относительной затратоёмкости и тарифы на случай лечения по клинко-статистическим группам в условиях дневного стационара с 01.01.2020. Режим доступа: [https://www.glavbukh.ru/npd/edoc/81\\_10832805](https://www.glavbukh.ru/npd/edoc/81_10832805). Дата обращения: 15.01.2022.

клиническим рекомендациям по АР, утверждённым в 2018 г. с последующими изменениями [12, 13]. *Критерии диагноза:* наличие ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа, развивающиеся под действием аллергена [13]; или наличие положительного аллергологического анамнеза в сочетании с положительными кожными аллерготестами; или сочетание положительного аллергоанамнеза и положительного клинически значимого специфического IgE; или положительный аллергоанамнез в сочетании с положительным тестом на ингаляционные аллергены Фадиатоп. Для оценки выраженности симптомов, оценки контроля заболевания использовали следующие инструменты: опросник SNOT-22 (Sino-nasal outcomes test 22) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала).

Хронический риносинусит с носовыми полипами (ХРсПН) и без полипов (ХРбПН) определялся по данным анамнеза и объективных данных (симптомы в течение 6 мес и более: стойкая заложенность носа и затруднение носового дыхания, возможная anosmia, скудные выделения из носа), осмотра оториноларинголога (проведение передней и задней риноскопии) и компьютерной томографии придаточных пазух носа (снижение пневматизации пазух носа за счёт утолщённой полипозной слизистой оболочки при ХРсПН).

Фадиатоп — сбалансированная смесь ингаляционных аллергенов для скрининга атопии; единица измерения: PAU/l (Phadia arbitrary units). Исследование проведено с помощью автоматического анализатора для тестирования аллергии и аутоиммунитета Phadia ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Швеция).

Определялся уровень общего IgE для назначения омализумаба, подбора его дозы; единица измерения: МЕ/мл. Исследование проводилось с помощью иммунохимического анализатора IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics, США-Германия).

Осуществлялся подсчёт абсолютного количества эозинофилов (биомаркер Т2-воспаления); единица измерения: кл/мкл. Исследование проводилось с помощью гематологического анализатора Sysmex XN 1000 (Sysmex, Япония).

Шкала ВАШ использовалась для оценки уровня контроля симптомов АР в динамике посредством определения размера непрерывной 10-сантиметровой горизонтальной линии, отражающей степень выраженности симптомов АР в диапазоне от 0 до 10 см. При анализе шкалы ВАШ полученные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ).

Опросник SNOT-22 применяли в динамике для оценки тяжести назальных симптомов и их влияния на качество жизни. Анкета состоит из 22 вопросов, разделённых на 2 части: 12 вопросов исследуют физические симптомы (ринологические, ушные и лицевые), 10 вопросов — качество жизни (функция сна и психологические проблемы). Ответы на вопросы оцениваются по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 определяет отсутствие симптомов/проблем, а 5 баллов — максимально выраженные симптомы/проблемы. Минимальное суммарное количество баллов по опроснику — 0, максимальное — 110. Применение SNOT-22 в повседневной клинической практике даёт возможность клиницисту получить больше информации и облегчает диагностику и лечение [14].

Препарат омализумаб назначали пациентам с атопическим фенотипом бронхиальной астмы согласно инструкции, дозу препарата рассчитывали индивидуально для каждого пациента с учётом массы тела и уровня общего IgE, кратность приёма также была индивидуальной, каждые 2–4 нед.

### **Основной исход исследования**

В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности терапии омализумабом оценивали изменение баллов по ВАШ и опроснику SNOT-22.

## Дополнительные исходы исследования

Вторичной конечной точкой был уровень эозинофилов периферической крови.

## Анализ в подгруппах

В исследовании также были сформированы подгруппы: пациенты с АР и АР с сочетанием фенотипов хронических воспалительных заболеваний носа (ХВЗН): АР+ХР $\phi$ ПН, АР+ХР $\delta$ ПН.

## Методы регистрации исходов

На каждом оценочном визите пациенты заполняли опросники SNOT-22 и ВАШ; выполнялся клинический анализ крови с подсчётом количества эозинофилов.

## Этическая экспертиза

Создание и ведение регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, Россия, протокол № 8 от 25.10.2019). При включении в регистр все пациенты подписывали информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. Общее одобрение клинического исследования получено от локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, Россия, протокол № 8 от 20.11.2020). Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

## Статистический анализ

*Принципы расчёта размера выборки.* Размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных.* Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Уровень значимости был установлен при  $p < 0,05$ .

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

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения трёх и более связанных групп по нормально распределённому количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении трёх и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

На момент проведения анализа в октябре 2021 г. в регистре было 42 пациента с

ТБА, получавших омализумаб, из них 4 пациента по разным причинам прекратили лечение до достижения 4 мес анти-IgE-терапии; 7 человек получали терапию несколько лет, но опросники на первом году лечения не заполняли, что делало невозможным оценку эффективности с помощью выбранных методов; ещё 5 (11,9%) человек не имели симптомов АР. Таким образом, 26 пациентов регистра получали омализумаб не менее 4 мес, из них 18 —  $\geq 12$  мес.

## Основные результаты исследования

Среди пациентов регистра, получавших омализумаб ( $n=26$ ), преобладали женщины (92,3%), большинство пациентов (84,6%) имели аллергический фенотип бронхиальной астмы. Средний возраст составил 46,3 года ( $Q_1$ – $Q_3$ : 41,1–51,6). Аллергический ринит как монозаболевание встречался в большинстве случаев — у 16 (61,5%) пациентов, АР+ХРСПН — у 9 (34,65%), АР+ХРБПН — у 1 (3,85%); табл. 1.

Средние значения Фадиатоп и общего IgE составили 4,6 РАУ/л ( $Q_1$ – $Q_3$ : 1,98–7,58) и 195 МЕ/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 105,00–348,90) соответственно.

У 96,2% ( $n=26$ ) пациентов преобладала полисенсibilизация. Моносенсibilизированным оказался 1 (3,8%) пациент. Чаще встречались круглогодичный АР ( $n=20$ ; 76,9%), среднетяжёлое ( $n=18$ ; 69,2%) или тяжёлое течение ( $n=5$ ; 19,2%). В группе пациентов с АР+ХРСПН ( $n=9$ ) полипотомия была проведена до начала анти-IgE-терапии у 4 пациентов (44,4%); на момент начала терапии полипы наблюдались у 5 пациентов (55,6%); табл. 2.

Исследование динамики уровня эозинофилов в периферической крови в результате анти-IgE-терапии выявило статистически значимое снижение эозинофилов на 4-м мес терапии по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ); рис. 1. На 12-м мес терапии статистически значимых различий выявить не удалось ( $p=0,717$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

Оценка уровня контроля АР проводилась по шкале ВАШ исходно и спустя 4 мес терапии, без/с учётом фенотипа ХВЗН (АР, АР+ХРСПН, АР+ХРБПН). В группах без учёта ХВЗН ( $n=26$ ) показатель ВАШ исходно составил 8 баллов, спустя 4 мес терапии омализумабом — 5 баллов. С учётом фенотипирования в группах АР и АР+ХРСПН при оценке динамики ВАШ было установлено статистически значимое уменьшение показателя спустя 4 мес приёма анти-IgE-терапии ( $p=0,004$  и  $p=0,042$  соответственно) (используемый метод: критерий Уилкоксона), что свидетельствовало об улучшении контроля над симптомами АР. В группе АР средний показатель ВАШ до лечения составил 8 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 5,0–8,2), спустя 4 мес от начала анти-IgE-терапии — 5 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3,0–6,2); в группе АР+ХРСПН ( $n=26$ ) отмечены аналогичные показатели — 8 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 5,0–9,0) и 5 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 5,0–6,0) баллов соответственно; рис. 2.

При оценке тяжести назальных симптомов и их влияния на качество жизни до анти-IgE-терапии и спустя 4 мес ( $n=26$ ) с помощью опросника SNOT-22 было выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести симптомов ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: парный t-критерий Стьюдента): исходно —  $46,85 \pm 22,04$  баллов (95% ДИ 37,94–55,75), спустя 4 мес —  $30,65 \pm 14,81$  баллов (95% ДИ 24,67–36,64). В группе пациентов с АР были выявлены статистически значимые изменения ( $p=0,002$ ) (критерий Уилкоксона): исходно — 44,5 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 27,2–55,2), спустя 4 мес терапии — 27 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 17,5–44,0), что свидетельствовало об уменьшении тяжести симптомов АР и улучшении качества жизни пациентов. В группе АР+ХРСПН также были выявлены статистически значимые изменения ( $p=0,039$ ) (используемый метод: критерий Уилкоксона): исходно — 50 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 47,0–72,0), спустя 4 мес терапии — 38 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 33,0–44,0), свидетельствующие об уменьшении тяжести симптомов АР и улучшении качества жизни пациентов (рис. 3).

При анализе динамики показателей SNOT-22 и ВАШ «до-после» у пациентов без

учёта фенотипа ХВЗН ( $n=18$ ), имевших данные этих измерений через 12 мес, определялось существенное снижение количества баллов, что свидетельствует о снижении выраженности симптомов, связанных с АР, и характеризует улучшение качества жизни пациентов. Показатель ВАШ до терапии составлял 8 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 6,2–9,0), спустя 4 мес терапии — 5 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3,2–5,8), через 12 мес терапии — 5 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4,0–6,8) ( $p=0,001$ ); **рис. 4**.

При оценке динамики по опроснику SNOT-22 было выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести симптомов ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями). SNOT-22 до терапии составлял 47,5 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 35,7–59,3), спустя 4 мес терапии — 30,4 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 22,1–38,1), через 12 мес терапии — 24,9 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 16,9–32,9); **рис. 5**.

Проведён также анализ динамики симптомов ХВЗН отдельно по каждому пункту опросника SNOT-22 (**рис. 6**). Статистически значимое уменьшение симптомов отмечалось по большинству вопросов, что свидетельствует о высокой информативности опросника SNOT-22 в оценке динамики симптомов ХВЗН. Существенных изменений не выявлено по трём пунктам, отражающим симптомы риносинусита: заложенность ушей ( $p=0,152$ ), головокружение ( $p=0,169$ ), боль или чувство распирания в области лица ( $p=0,085$ ), что, возможно, связано с незначительной долей в исследуемой группе ( $n=18$ ) пациентов с хроническим риносинуситом ( $n=7$ ).

## Дополнительные результаты исследования

Дополнительных исходов исследования, эффектов терапии не зафиксировано.

## Нежелательные явления

В ходе исследования зафиксированы следующие нежелательные явления при введении первой дозы омализумаба: сонливость ( $n=1$ ), отёк в месте введения ( $n=1$ ), головная боль ( $n=2$ ), боль в месте введения препарата ( $n=2$ ). Все нежелательные явления были лёгкой степени тяжести, не требовали отмены препарата, разрешались самостоятельно в течение 1–2 сут.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование было нацелено на оценку эффективности омализумаба у пациентов с АР как сопутствующего заболевания, когда пациенты получали терапию по поводу ТБА. С этой целью мы использовали опросники SNOT-22 и ВАШ, также оценивали уровень эозинофилов периферической крови. Полученные результаты добавляют данных из реальной клинической практики к изучению эффективности препарата омализумаб, его влияния на течение сопутствующей патологии при лечении ТБА.

Нашу выборку из регистра в основном представили женщины (92,3%). В исследованиях, с количеством включённых пациентов 65–150, также преобладают женщины, но этот показатель гораздо ниже — от 54,8 до 66,9% [5, 6, 8]. Участники нашего исследования — это пациенты с различной степенью тяжести симптомов АР и смешанными фенотипами (АР+ХРсПН, АР+ХРбПН как сопутствующие заболевания ТБА), что необходимо учитывать при оценке результатов исследования. В исследовании [14], проводившемся с целью оценки выраженности симптомов и их влияния на качество жизни пациентов без фенотипирования хронического риносинусита с помощью опросника SNOT-22, средний балл составлял  $48,9 \pm 23,2$ , что было сопоставимо с нашими результатами (47,5 баллов;  $Q_1$ – $Q_3$ : 35,7–59,3).

В исследовании с малой выборкой ( $n=11$ ) [15], в котором оценивалась эффективность омализумаба в отношении АР, средний показатель ВАШ на старте



составлял 6,27 баллов, через 6 мес терапии — 2,9; в нашем случае показатели ВАШ до начала терапии — 8 баллов и 5 баллов через 4 и 12 мес лечения. Таким образом, в нашем исследовании также удалось проследить положительную динамику в отношении контроля над симптомами АР спустя 4 мес лечения, данные показатели сохранялись и через 12 мес на фоне проводимой терапии. Более высокие баллы, полученные при анализе ВАШ, по сравнению с работами коллег, вероятно, связаны с особенностями нашей выборки (пациенты с наличием сочетанных форм ХВЗН: АР+ХРСПН, АР+ХРБПН не исключались из исследования).

По числу эозинофилов в периферической (общей) крови нам удалось выявить статистически значимое снижение их количества в период до/через 4 мес, но на этапе анализа 4 и 12 мес статистически значимых изменений выявить не удалось из-за малой выборки, что считаем недостатком данного исследования.

### Ограничения исследования

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Полученная небольшая выборка пациентов не позволяет экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность в связи с малым числом наблюдений и отсутствием группы контроля, что обусловлено проведением исследования в реальной клинической практике.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях реальной клинической практики за один год анти-IgE-терапии омализумабом по поводу ТБА у больных с сопутствующим АР (среднетяжёлый и тяжёлый АР — 88,5%) наблюдалось существенное улучшение контроля над симптомами ринита, повышение качества жизни пациентов и снижение тяжести назальных симптомов по опросникам SNOT-22 и ВАШ. Клиническое улучшение сопровождалось статистически значимым снижением уровня эозинофилов в периферической крови через 4 мес анти-IgE-терапии, что может указывать на уменьшение выраженности эозинофильного воспаления, во многом определяющего степень тяжести астмы и сопутствующего АР.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.В. Киселева — дизайн исследования, сбор, обработка и анализ полученных данных и литературных источников, написание текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция, организация и дизайн исследования, редактирование текста статьи; В.В. Наумова — сбор данных, написание и редактирование текста статьи.

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.V. Kiseleva — research design, collection, processing and analysis of income and literary sources, writing texts of the article; E.K. Beltyukov — concept, organization and design of the study, editing the text of the article; V.V. Naumova — data collection, writing and editing the text of the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. Аллергический ринит // Российская ринология. 2020. Т. 28, № 4. С. 246–256. doi: 10.17116/rosrino202028041246
2. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 2, Suppl 2. P. S103–S115. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989
3. Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии // Российская оториноларингология. 2020. Т. 19, № 3. С. 88–99. doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99
4. Влайков А., Вичева Д., Димов П., Стоянов В. Оценка качества жизни пациентов с аллергическим ринитом // Российская ринология. 2016. Т. 24, № 1. С. 38–42. doi: 10.17116/rosrino201624138-42
5. Gaudin R.A., Hoehle L.P., Birkelbach M.A., et al. Assoziation zwischen kontrolle der allergischen rhinitis und schlafqualität // *HNO.* 2017. Vol. 65, N 12. P. 987–992. doi: 10.1007/s00106-017-0398-9
6. Hoehle L.P., Speth M.M., Phillips K.M., et al. Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life // *Am J Rhinol Allergy.* 2017. Vol. 31, N 4. P. 235–239. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4444
7. Mahdavinia M., Schleimer R.P., Keshavarzian A. Sleep disruption in chronic rhinosinusitis // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017. Vol. 15, N 5. P. 457–465. doi: 10.1080/14787210.2017.1294063
8. Speth M.M., Hoehle L.P., Phillips K.M., et al. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life // *J Med Sci.* 2019. Vol. 188, N 2. P. 703–710. doi: 10.1007/s11845-018-1866-2
9. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Res J.* 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 15.01.2022.
11. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. V. 2.0, April 2019. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 15.01.2022.
12. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. Режим доступа: [https://nrcii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf). Дата обращения: 15.01.2022.
13. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1). Дата обращения: 15.01.2022.
14. Mozzanica F., Preti A., Gera R., et al. Cross-cultural adaptation and validation of the SNOT-22 into Italian // *Eur Arch Otorhinolaryngology.* 2017. Vol. 274, N 2. P. 887–895. doi: 10.1007/s00405-016-4313-x
15. Masieri S., Cavaliere C., Begvarfaj E., et al. Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016. Vol. 20, N 24. P. 5249–5255.

## REFERENCES

1. Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, et al. Allergic rhinitis. *Russ Rhinology*. 2020;28(4):246–256. (In Russ). doi: 10.17116/rosrino202028041246
2. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103–S115. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989
3. Emelyanov AV, Ilina NI, Karneeva OV, et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Russ Otorhinolaryngology*. 2020;19(3):88–99. (In Russ). doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99
4. Vlaykov A, Vicheva D, Dimov P, Stoyanov V. Assessment of quality of life in patients with allergic rhinitis. *Russ Rhinology*. 2016;24(1):38–42. (In Russ). doi: 10.17116/rosrino201624138-42
5. Gaudin RA, Hoehle LP, Birkelbach MA, et al. Assoziation zwischen kontrolle der allergischen rhinitis und schlafqualität. *HNO*. 2017;65(12):987–992. doi: 10.1007/s00106-017-0398-9
6. Hoehle LP, Speth MM, Phillips KM, et al. Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(4):235–239. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4444
7. Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A. Sleep disruption in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(5):457–465. doi: 10.1080/14787210.2017.1294063
8. Speth MM, Hoehle L, Phillips KM, et al. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life. *J Med Sci*. 2019;188(2):703–710. doi: 10.1007/s11845-018-1866-2
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Res J*. 2013;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 15.01.2022.
11. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V. 2.0, April 2019. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 15.01.2022.
12. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, 2018. (In Russ). Available from: [https://nrcci.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](https://nrcci.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf). Accessed: 15.01.2022.
13. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, The Union of Pediatricians of Russia; 2020. (In Russ). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1). Accessed: 15.01.2022.
14. Mozzanica F, Preti A, Gera R, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the SNOT-22 into Italian. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274 (2):887–895. doi: 10.1007/s00405-016-4313-x
15. Masiери S, Cavaliere C, Begvarfaj E, et al. Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(24):5249–5255.

### ОБ АВТОРАХ

\* Киселева Дарина Викторовна;  
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул.  
Репина, д. 3;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847->

### AUTHORS' INFO

\* Darina V. Kiseleva, MD;  
address: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028,  
Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847->

5415; eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: <a href="mailto:darinakiseljova@mail.ru">darinakiseljova@mail.ru</a>	5415; eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: <a href="mailto:darinakiseljova@mail.ru">darinakiseljova@mail.ru</a>
<b>Бельтюков Евгений Кронидович</b> , д.м.н., профессор; ORCID: <a href="http://orcid.org/0000-0003-2485-2243">http://orcid.org/0000-0003-2485-2243</a> ; eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: <a href="mailto:asthma@mail.ru">asthma@mail.ru</a>	<b>Evgeny K. Beltyukov</b> , MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <a href="http://orcid.org/0000-0003-2485-2243">http://orcid.org/0000-0003-2485-2243</a> ; eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: <a href="mailto:asthma@mail.ru">asthma@mail.ru</a>
<b>Наумова Вероника Викторовна</b> , к.м.н.; ORCID: <a href="http://orcid.org/0000-0002-3028-2657">http://orcid.org/0000-0002-3028-2657</a> ; eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: <a href="mailto:nika.naumova@gmail.com">nika.naumova@gmail.com</a>	<b>Veronika V. Naumova</b> , MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <a href="http://orcid.org/0000-0002-3028-2657">http://orcid.org/0000-0002-3028-2657</a> ; eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: <a href="mailto:nika.naumova@gmail.com">nika.naumova@gmail.com</a>

ARTICLE IN PRESS

**Таблица 1.** Характеристика пациентов регистра тяжёлой бронхиальной астмы и сопутствующего аллергического ринита, получающих омализумаб

**Table 1.** Characteristics of patients in the register with severe asthma and allergic rhinitis receiving omalizumab

Показатели	Всего n=26 (%)	АР n=16 (%)	АР+ХРсПН n=9 (%)	АР+ХРбПН n=1 (%)
Мужчины, n (%)	2 (7,7)	1 (6,2)	1 (11,1)	0 (0,0)
Женщины, n (%)	24 (92,3)	15 (93,8)	8 (88,9)	1 (100,0)
Средний возраст, лет, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	46,3 (41,1–51,6)	46 (38,8–50,2)	47,0 (46,0–59,0)	65,0 (65,0–65,0)
Фенотип БА J45.0, n (%)	22 (84,6)	15 (93,8)	7 (77,8)	0 (0,0)
Фенотип БА J45.8, n (%)	4 (15,4)	1 (6,2)	2 (22,2)	1 (100,0)
Другая сопутствующая аллергопатология (АтД, АК), n (%)	12 (46,15)	5 (31,2)	6 (66,7)	1 (100)
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	195,0 (105,00–348,90)	260,4 (91,0–452,65)	130,8 (126,0–202,43)	201 (201,0–201,0)
Фадиатоп, РАУ/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	4,6 (1,98–7,58) n=17	4,41 (2,6–6,53) n=10	6,12 (2,65–9,65) n=6	0,89 (0,89–0,89)

**Примечание.** АР — аллергический ринит; ХРсПН — хронический риносинусит с полипами носа; ХРбПН — хронический риносинусит без полипов носа; БА — бронхиальная астма; АтД — атопический дерматит; АК — аллергический конъюнктивит.

**Note:** AR — allergic rhinitis; ХРсПН — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРбПН — chronic rhinosinusitis without nasal polyps; БА — bronchial asthma; АтД — atopic dermatitis; АК — allergic conjunctivitis.

**Таблица 2.** Классификация хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов регистра тяжёлой бронхиальной астмы, получающих омализумаб

**Table 2.** Classification of chronic inflammatory diseases of the nose in patients of the register of patients with severe bronchial asthma receiving omalizumab

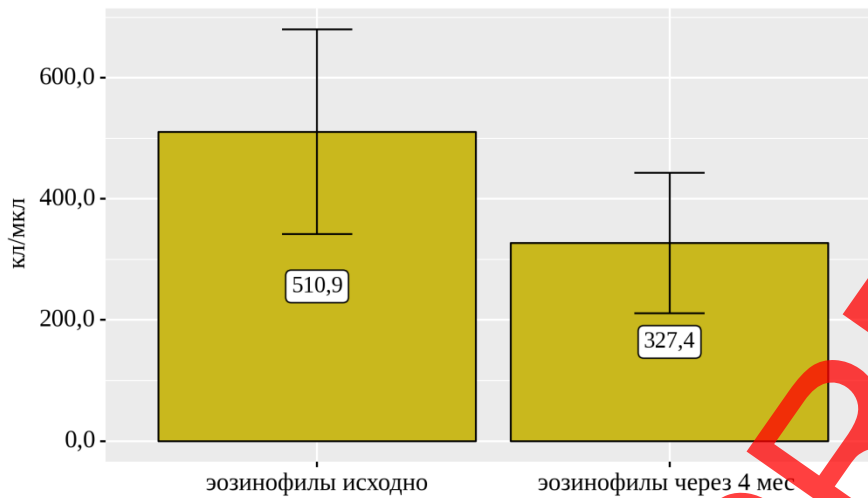
Показатель	Категория	Всего n=26	Фенотип ХВЗН		
			АР n=16	АР+ХРсПН n=9	АР+ХРбПН n=1
Сенсибилизация	Моносенсибилизация	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
	Полисенсбилизация	25 (96,2)	16 (100,0)	8 (88,9)	1 (100,0)
Этиологический фактор	Круглогодичный АР	20 (76,9)	13 (81,2)	6 (66,7)	1 (100,0)
	Сезонный АР	6 (23,1)	3 (18,8)	3 (33,3)	0 (0,0)
Степень тяжести	Лёгкая	3 (11,5)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Средняя	18 (69,2)	10 (62,5)	7 (77,8)	1 (100,0)
	Тяжёлая	5 (19,2)	3 (18,8)	2 (22,2)	0 (0,0)
Характер течения	Интермиттирующий	5 (19,2)	2 (12,5)	2 (22,2)	1 (100,0)
	Персистирующий	21 (80,8)	14 (87,5)	7 (77,8)	0 (0,0)
Наличие полипов	Проведена полипотомия	4 (44,4)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)

	Имеются полипы	5 (55,6)	0 (0,0)	5 (55,6)	0 (0,0)
--	----------------	----------	---------	----------	---------

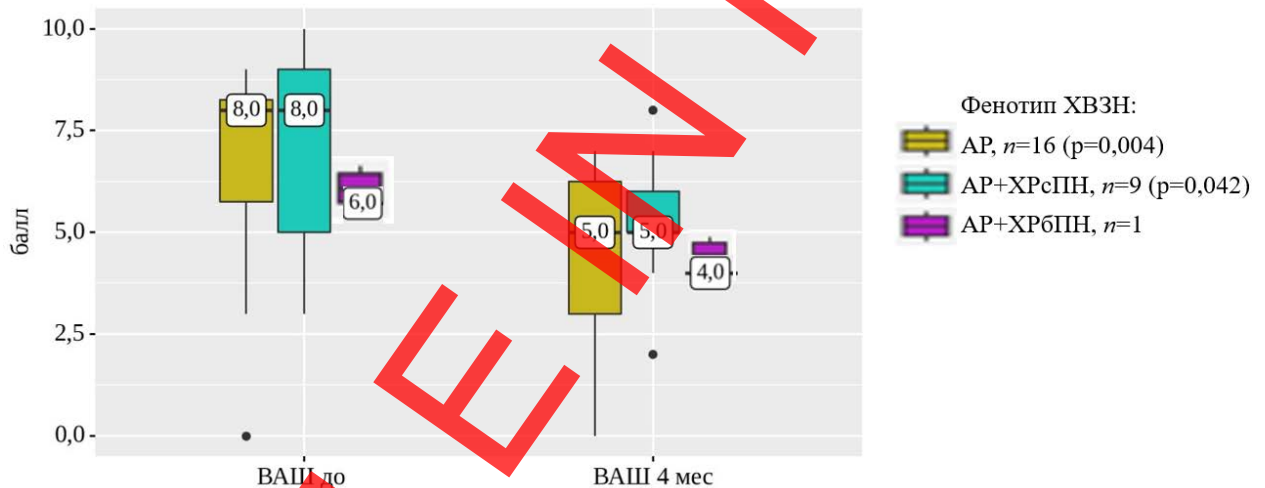
**Примечание.** ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа; АР — аллергический ринит; ХРсПН — хронический риносинусит с полипами носа; ХРбПН — хронический риносинусит без полипов носа.

**Note:** ХВЗН — chronic inflammatory diseases of the nose; АР — allergic rhinitis; ХРсПН — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРбПН — chronic rhinosinusitis without nasal polyps.

ARTICLE IN PRESS



**Рис. 1.** Динамика уровня эозинофилов периферической крови на фоне лечения омализумабом.  
**Fig. 1.** Dynamics of the level of peripheral blood eosinophils during treatment with omalizumab.

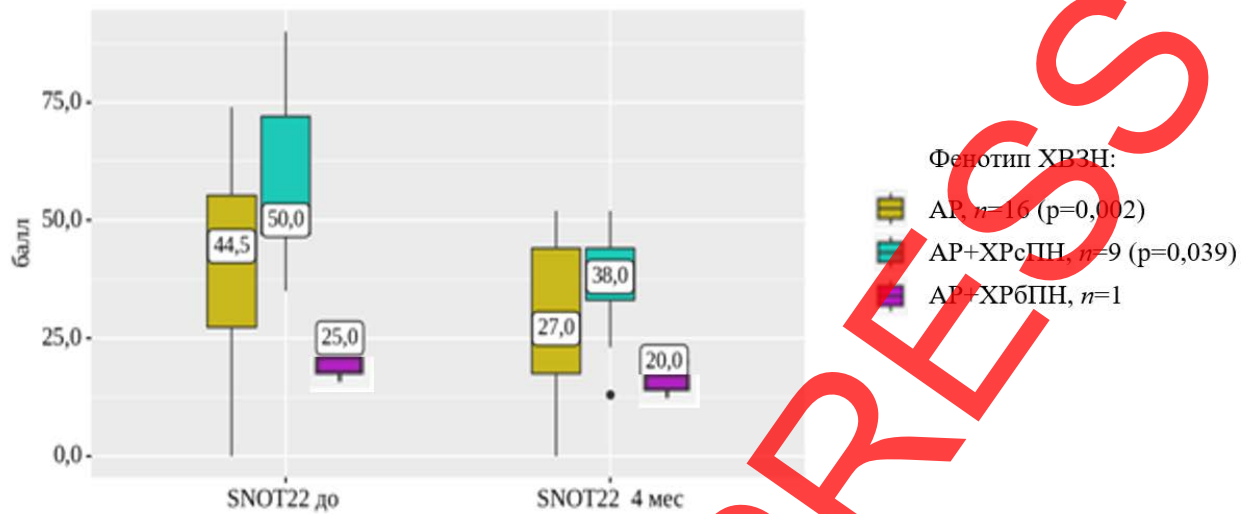


**Рис. 2.** Динамика показателей ВАШ (визуальной аналоговой шкалы) на фоне анти-IgE-терапии в зависимости от фенотипа хронического воспалительного заболевания носа (n=26).

**Примечание.** Здесь и на рис. 3: ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа; АР — аллергический ринит; ХРсПН — хронический риносинусит с полипами носа; ХРбПН — хронический риносинусит без полипов носа.

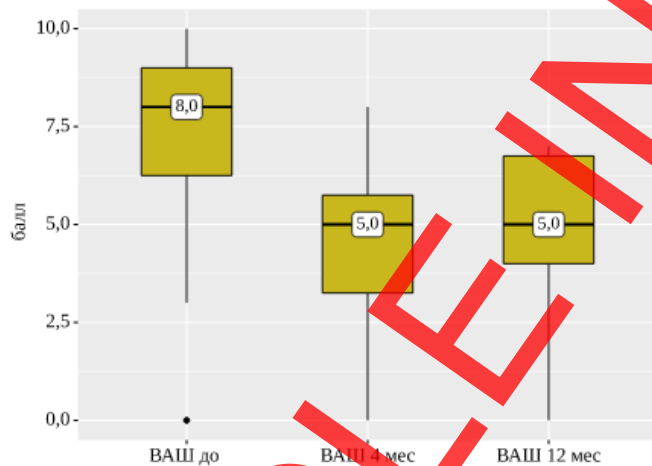
**Fig. 2.** Dynamics indicators of VAS (visual analog scale) during anti-IgE therapy depending on the phenotype of chronic inflammatory disease of the nose (n=26).

**Note:** Here and in Fig. 3: ХВЗН — chronic inflammatory diseases of the nose; АР — allergic rhinitis; ХРсПН — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРбПН — chronic rhinosinusitis without nasal polyps.



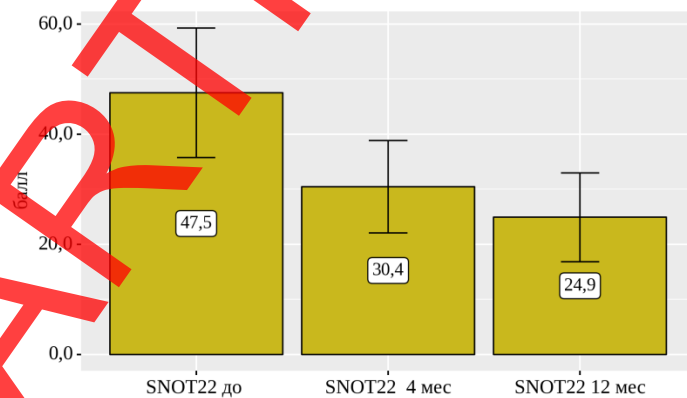
**Рис. 3.** Динамика SNOT-22 на фоне анти-IgE-терапии в зависимости от фенотипа хронического воспалительного заболевания носа (n=26).

**Fig. 3.** Dynamics of scores SNOT-22 questionnaire on anti-IgE therapy depending on the phenotype of chronic inflammatory disease of the nose (n=26).



**Рис. 4.** Динамика показателей ВАШ (визуальной аналоговой шкалы) на фоне анти-IgE-терапии через 4 и 12 мес (n=18).

**Fig. 4.** Dynamics indicators of VAS (visual analog scale) during anti-IgE therapy after 4 and 12 months (n=18).



**Рис. 5.** Динамика SNOT-22 на фоне анти-IgE-терапии через 4 и 12 мес (n=18).

**Fig. 5.** Dynamics of scores SNOT-22 questionnaire on anti-IgE therapy after 4 and 12 months (n=18).



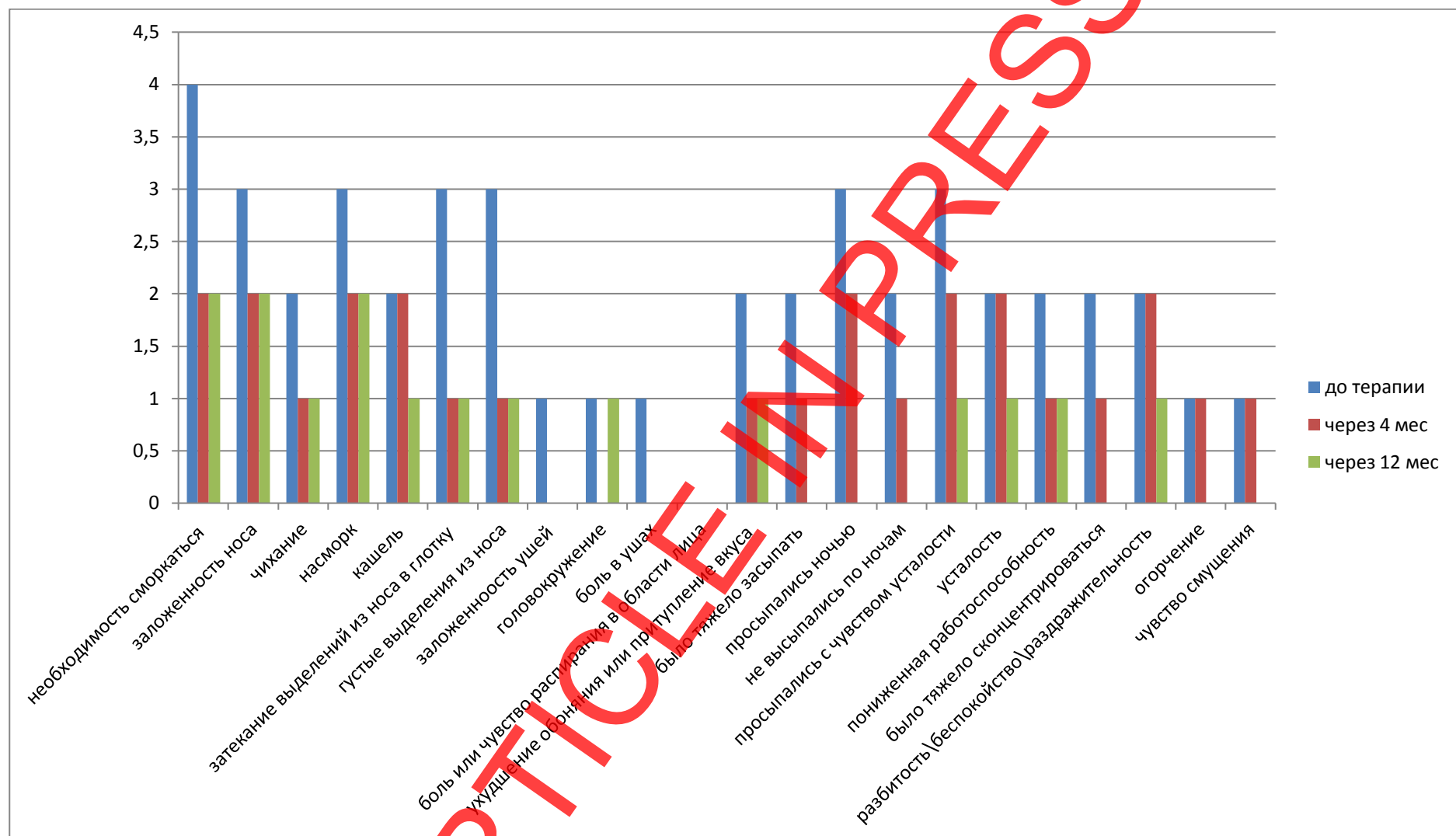


Рис. 6. Динамика симптомов хронического воспалительного заболевания носа по опроснику SNOT-22 за 12 мес,  $n=18$ .

**Fig. 6.** Dynamics of symptoms of chronic inflammatory nasal diseases according to the SNOT-22 questionnaire for 12 months,  $n=18$ .

ARTICLE IN PRESS