



# Новые возможности контроля воспаления при аллергическом рините и полипозном риносинусите

*В рамках IX Петербургского форума отоларингологов России состоялся симпозиум, посвященный новым возможностям контроля воспаления при аллергическом рините и полипозном риносинусите. В мероприятии приняли участие ведущие российские эксперты в области оториноларингологии и аллергологии. Они обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения IgE-опосредованных заболеваний верхних дыхательных путей, современные аспекты фармакотерапии патологий ЛОР-органов с использованием генно-инженерных биологических препаратов.*



Профессор, д.м.н.  
О.В. Карнеева

Симпозиум открыла заместитель директора по науке и образованию Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии, д.м.н., профессор Ольга Витальевна КАРНЕЕВА. Она отметила, что ведение пациентов с аллергическим ринитом (АР) представляет собой междисциплинарную проблему. В новых клинических рекомендациях Ассоциации отоларингологов России по АР, подготовленных совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, предусмотрен междисциплинарный

## Аллергический ринит и полипозный риносинусит: нерешенные вопросы терапии

подход к выбору лечебно-диагностической тактики. К сожалению, взрослые и дети с АР долгое время не получают адекватного лечения. Как показывают результаты обследования 1000 больных АР, у 12% пациентов диагноз АР устанавливают в первый год заболевания, у 50% – в первые пять лет, в остальных случаях – через 9–30 лет после появления симптомов<sup>1,2</sup>.

Основная причина гиподиагностики – сходная симптоматика многих острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), АР и полипозного риносинусита (ПРС), а также частые ОРВИ, особенно в детской популяции. Кроме того, имеют место недостаточность специализированной помощи и междисциплинарного подхода к лечению АР. Несмотря на то что в международных и отечественных публикациях и рекомендациях представлены схемы лечения тяжелых форм АР, тенденция к снижению числа пациентов с АР не прослеживается. В мире до 25% населения страда-

ет АР. В России каждый третий взрослый и каждый четвертый ребенок болеет АР.

Особую озабоченность вызывают пациенты с поллинозом. Как известно, поллиноз – сезонное аллергическое воспалительное заболевание, которое вызывается пыльцой растений, клинически проявляется в виде АР и конъюнктивита, иногда сопровождается развитием бронхиальной астмы (БА). Так, в средней полосе нашей страны сезон цветения начинается в апреле. Именно в этот период у многих пациентов развивается поллиноз. Его распространенность во многом определяется климатогеографическими факторами. В последние годы отмечается неуклонный рост поллиноза в России, что может быть связано с увеличением распространения сезонных аллергенов, например амброзии. Это растение теперь встречается и в средней полосе нашей страны.

Еще одна проблема – неконтролируемый АР. Треть пациентов с АР не достигают контроля симпто-

<sup>1</sup> Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

<sup>2</sup> Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. 2008. № 6. С. 3–13.



## Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

мов. Длительная назальная обструкция приводит к нарушению функций всех органов и систем, утяжеляет течение коморбидных заболеваний. У 20–40% пациентов с АР развивается БА, часто выявляются когнитивные расстройства, осложнения со стороны ЛОР-органов. Среди сопутствующих заболеваний и осложнений неконтролируемого АР в зависимости от возраста пациентов – нарушения сна, гипосмия, протрузия резцов, аномалии прикуса, полипоз носа<sup>3</sup>.

Отсутствие контроля АР обусловлено прежде всего поздней диагностикой, неадекватной терапией, низкой приверженностью пациентов лечению, некорректным применением лекарственных препаратов. Кроме того, на отсутствие контроля АР влияют связанные с болезнью экзогенные, эндогенные и генетические факторы<sup>4</sup>.

Выделяют фенотип тяжелого неконтролируемого АР, характеризующийся выраженной активностью иммуноглобулин (Ig) Е-опосредованного воспаления в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При тяжелом неконтролируемом АР эффект от применяемого максимального объема лекарственных препаратов отсутствует. Данный фенотип определяется у 6,7–10% пациентов с АР и требует новых терапевтических решений для достижения контроля воспаления<sup>5,6</sup>.

Профессор О.В. Карнеева затронула тему хронического ПРС. Она отметила, что лечение ПРС представляет собой сложную междисциплинарную проблему. ПРС – фенотип хронического ри-

носинусита, характеризующегося ремоделированием слизистой оболочки и околоносовых пазух, формированием и рецидивирующим ростом полипов. В основе этого полиэтиологического хронического заболевания верхних дыхательных путей, значительно снижающего качество жизни пациентов, лежат сложные иммунные механизмы воспаления. В 2020 г. Европейское ринологическое общество (European Rhinologic Society) опубликовало обновленные рекомендации по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps, EPOS), в которых представлен актуальный подход к эндотипированию заболевания. У 80% пациентов с ПРС ведущую роль в патогенезе заболевания играет второй тип иммунного ответа (Th2), который определяет Т2-эндотип ПРС – тяжелое, рецидивирующее течение и ассоциацию с коморбидными заболеваниями. Для него характерна повышенная продукция системного и локального IgE, различных интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-25, активация эозинофилов и тучных клеток. У 20–25% пациентов с ПРС выявляются специфические IgE к энтеротоксину золотистого стафилококка (SE-IgE), которые коррелируют с уровнем общего IgE и маркерами активации эозинофилов. При этом уровень SE-IgE – прогностический признак более тяжелого течения ПРС и сочетания с БА<sup>7</sup>. Благодаря расширению знаний об эндотипировании хроническо-

го риносинусита сегодня стало понятно, что при ПРС преобладают иммунное воспаление Th2-типа и высокие концентрации ИЛ-5, ИЛ-13, IgE<sup>8</sup>.

В настоящее время для пациентов с ПРС разработан алгоритм лечения. Первоочередными являются интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС). В отсутствие терапевтического ответа показан прием системных ГКС. Если на фоне ГКС-терапии не удается контролировать заболевание, пациентам проводят компьютерную томографию и решают вопрос о хирургическом лечении.

В ряде случаев неоднократные хирургические вмешательства, применение интраназальных ГКС не приводят к должному результату. Трудно поддающийся лечению хронический риносинусит определяется как ПРС у пациентов с тяжелым неконтролируемым течением заболевания, несмотря на применение адекватной консервативной терапии и/или хирургического вмешательства. Наличие у пациентов с ПРС трех и более постоянных симптомов (заложенность носа, ринорея/постназальный затек, боль в области лица/головная боль, снижение обоняния, нарушение сна, усталость и/или эндоскопическая картина изменений слизистой оболочки) свидетельствует о неконтролируемом ПРС. Потребность в системных ГКС и антибактериальных препаратах может служить дополнительным критерием оценки контроля заболевания.

Мировые эксперты все больше склоняются к консервативному лечению тяжелого ПРС. И это

<sup>3</sup> Бодня О.С. Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 6. С. 50–63.

<sup>4</sup> Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C. et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? // Allergy. 2013. Vol. 68. № 1. P. 1–7.

<sup>5</sup> Gani F., Lombardi C., Bonizzoni G. 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. 2019. Vol. 178. № 4. P. 333–337.

<sup>6</sup> Bousquet P.J., Bachert C., Canonica G.W. et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 3. P. 666–668.e5.

<sup>7</sup> Bachert C., Zhang N., Cavalieri C. et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol. 145. № 3. P. 725–739.

<sup>8</sup> Tomassen P., Vandeplass G., Van Zele T. et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers // Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 5. P. 1449–1456.e4.



небезосновательно. Уже в конце XX в. была выдана первая лицензия на моноклональное антитело для терапевтического применения. Сегодня генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) стоят в авангарде лечения пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом. В 2003 г. стартовала эра ГИБП-терапии в аллергологии и пульмонологии: препарат омализумаб был одо-

брен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration) для лечения больных БА. ГИБП дупилумаб используется в оториноларингологии с 2019 г. ГИБП омализумаб одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) в 2020 г. для терапии пациентов с тяжелым ПРС.

Подводя итог, профессор О.В. Карнеева подчеркнула, что тяжелые не контролируемые на стандартной терапии клинические фенотипы ПРС и АР требуют применения новых терапевтических подходов. У пациентов с тяжелым хроническим ПРС и АР, не достигающих контролируемого течения на фоне стандартных терапевтических схем, перспективной считается иммунобиологическая терапия.



Профессор, д.м.н.  
Н.М. Ненаева

**З**аведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Наталья Михайловна НЕНАШЕВА остановилась на возможностях терапии тяжелого АР. Считается, что 10–15% пациентов с АР имеют тяжелую рефрактерную форму заболевания, демонстрируют плохой ответ на терапию интраназальными ГКС в комбинации с антигистаминными и антилейкотриеновыми препаратами. Нередко такие пациенты требуют назначения пероральных системных ГКС, что нежелательно с точки зрения безопасности последних. Вновомдокументе «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on

### Тяжелый аллергический ринит: перспективы, изменения парадигмы лечения

Asthma, ARIA) отражены актуальные данные, причем полученные не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. По мнению экспертов, выбор фармакотерапии для пациентов с АР направлен на контроль заболевания и зависит от ряда факторов:

- ✓ выраженности и тяжести симптомов;
- ✓ мультиморбидности;
- ✓ возраста и предпочтений пациента;
- ✓ эффективности и безопасности лечения;
- ✓ скорости наступления эффекта терапии;
- ✓ текущей терапии;
- ✓ анамнестического ответа на лечение;
- ✓ влияния на сон и работоспособность;
- ✓ возможности самоведения;
- ✓ использования ресурсов.

Для достижения контроля над симптомами АР используется ступенчатая терапия<sup>9</sup>. Для оценки контроля АР разработано множество опросников, но в реальной жизни пациенту сложно ими пользоваться. Поэтому целесообразно использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) – простой, удобный и валидизирован-

ный инструмент для мониторинга контроля симптомов АР. Пациенту предлагают представить линейку от 0 до 10 (0 – отсутствие симптомов, 10 – максимально выраженные симптомы) и оценить собственное состояние.

ВАШ была валидизирована как:

- хорошо контролируемый АР – ВАШ < 20 мм;
- частично контролируемый АР – ВАШ ≥ 20 мм, но менее 50 мм;
- неконтролируемый АР – ВАШ ≥ 50 мм.

Данная шкала была валидизирована и по критериям тяжести ARIA: легкий интермиттирующий ринит, умеренный/тяжелый интермиттирующий, легкий персистирующий, умеренный/тяжелый персистирующий ринит. Таким образом, шкала является инструментом, позволяющим понять истинную тяжесть АР и унифицировать подходы к терапии для конкретного пациента в реальной практике.

Алгоритм выбора фармакотерапии в зависимости от уровня контроля симптомов по ВАШ разработан для большинства пациентов с легким, средним и тяжелым АР. Но если у пациента с тяжелым АР (ВАШ > 5) на фоне традиционного лечения достичь контроля

<sup>9</sup> Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A. 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 // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol. 145. № 1. P. 70–80.



## Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

заболевания не удается, следует рассмотреть возможность проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и направить больного к аллергологу.

Российские клинические рекомендации по-прежнему предлагают ступенчатый подход к терапии АР. Для достижения контроля предусмотрена четырехступенчатая терапия. Каждая ступень включает различные варианты фармакотерапии в зависимости от выраженности симптомов АР: увеличение объема терапии/переход на ступень вверх (step up) в отсутствие контроля симптомов АР и снижение объема терапии/переход на ступень вниз (step down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР. На четвертой ступени при тяжелом течении АР или неэффективности предыдущих ступеней лечения рассматривают назначение пероральных ГКС и ГИБП омализумаба.

Омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, полученное на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающееся с IgE, который в избытке вырабатывается у пациентов с аллергическими заболеваниями, в частности АР. Омализумаб связывается со свободным IgE с формированием неактивных комплексов. Препарат назначают пациентам в возрасте шести лет и старше со среднетяжелой и тяжелой атопической БА и пациентам в возрасте 12 лет и старше с хронической идиопатической крапивницей, резистентной к терапии блокаторами H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Препарат омализумаб (Ксолар®) зарегистрирован в РФ в 2007 г. Сегодня широко обсуждаются и другие потенциальные области его применения. В ближайшее время ожидается расширение показаний для омализумаба в отношении АР и хронического ПРС.

Эффективность омализумаба при аллергических заболеваниях подтверждается данными ис-

следований. При аллергическом ответе IgE связывается с высокоаффинными рецепторами тучных клеток. Запускается каскад воспалительных реакций, в которых посредниками выступают гистамин, лейкотриены и другие медиаторы и клетки воспаления. Повторное поступление аллергена, который связывается с высокоаффинными рецепторами IgE, приводит к активации тучной клетки и выбросу медиаторов воспаления, запускающих позднюю фазу аллергического ответа, для которой обязательно воздействие антигена. Формируется хроническое персистирующее эозинофильное воспаление, которое еще больше усугубляет симптомы у пациента с АР (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу, нарушение носового дыхания и обоняния). Поскольку IgE является основным медиатором в патогенезе аллергических заболеваний, его можно считать главной мишенью лечения. Омализумаб предотвращает связывание IgE с его высокоаффинным специфическим рецептором на тучных клетках и тем самым препятствует формированию ответа на аллергенные стимулы. Таким образом, омализумаб влияет на все этапы аллергического воспаления.

К настоящему моменту накоплена обширная доказательная база по применению омализумаба при АР. Международная программа по изучению омализумаба при АР включает девять клинических исследований его эффективности и безопасности при АР, восемь клинических исследований, посвященных сезонному АР, в том числе одно с участием детей и два исследования повторного лечения. Одно исследование проводилось при круглогодичном АР. Данные об эффективности и безопасности омализумаба при АР охватывают примерно 2000 пациентов, 320 из которых получили лечение повторно.

На основании имеющейся доказательной базы омализумаб был зарегистрирован в Японии для лечения пациентов с АР. В этой стране отмечается высокая частота сенсibilизации к пыльце японского кедр. Период палинации начинается в конце февраля и продолжается до мая. Почти треть населения Японии страдает тяжелым поллинозом, который негативно отражается не только на качестве жизни, но и работоспособности.

Японские ученые провели плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности омализумаба при тяжелом сезонном АР, обусловленном пыльцой японского кедр и недостаточной контролируемом стандартной терапией. В исследование включались подростки и взрослые от 12 до 75 лет. В анамнезе участников исследования имели место диагностированные поллинозы к пыльце японского кедр в течение двух сезонов, неадекватно контролируемые симптомы более недели в прошедшем сезоне пыления, несмотря на прием интраназальных ГКС, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Уровни сывороточного общего IgE составили от > 30 до < 1500 МЕ/мл. Пациентов разделили на группы. В основной группе дополнительно к стандартной фармакотерапии больные получали омализумаб. В группе плацебо назначали только стандартную терапию.

В группе омализумаба значительно снизился средний балл назальных симптомов в течение периода тяжелых симптомов по сравнению с группой плацебо. Выраженность каждого из трех симптомов (чихание, ринорея и заложенность носа) в течение этого периода были значимо ниже у пациентов, принимавших омализумаб.

Кроме того, омализумаб положительно влиял на снижение выраженности глазных симпто-



мов у пациентов с АР. Показано достоверное влияние терапии омализумабом на общий балл симптомов со стороны глаз, включая зуд и слезотечение. При тяжелом поллинозе, обусловленном сенсibilизацией к пыльце японского кедр, омализумаб, добавленный к схеме стандартной терапии, достоверно и клинически значимо снижал тяжесть назальных и глазных симптомов по сравнению с плацебо. В группе омализумаба также отмечалось улучшение качества жизни и повышение работоспособности. Препарат хорошо переносился пациентами. Профиль безопасности омализумаба соответствовал таковому в группе плацебо. Исследователи пришли к выводу, что терапия омализумабом способна оптимизировать общее ведение пациентов с тяжелым не контролируемым на стандартной терапии сезонным АР. По словам докладчика, в нашей стране наиболее актуальными пыльцевыми аллергенами считаются береза, злаки, луговые травы (тимофеевка) и амброзия. Амброзийный поллиноз характерен для южных территорий,

отличается продолжительным и тяжелым течением. По данным региональных экспертов, до 40% жителей Краснодарского и Ставропольского краев сенсibilизированы к пыльце амброзии. При этом у 40% пациентов формируется БА.

Данные многочисленных исследований подтверждают, что терапия омализумабом эффективна в достижении контроля заболевания при тяжелом АР, вызванном пыльцой березы, трав и амброзии. Проведен ряд исследований эффективности и безопасности терапии омализумабом у подростков и взрослых с круглогодичным АР, вызванным аллергенами клеща домашней пыли, эпидермальными аллергенами.

Установлено, что при круглогодичном АР омализумаб достоверно и клинически значимо облегчает тяжесть назальных симптомов, в том числе у пациентов, не ответивших ранее на АСИТ. Терапия омализумабом позволяет снизить объем экстренной терапии, улучшить контроль над симптомами и повысить качество жизни. Показатели общей оценки эффективности исследователями и пациентами в конце лечения

статистически значимы. Более 50% пациентов достигают полного контроля симптомов<sup>10</sup>.

Анализ двух систематических обзоров и метаанализов клинических исследований эффективности и безопасности омализумаба при АР свидетельствует о том, что терапия омализумабом эффективна у пациентов с тяжелым АР, приводит к контролю симптомов заболевания, уменьшает потребность в фармакотерапии. При этом переносимость и безопасность омализумаба не отличаются от таковых плацебо<sup>11</sup>.

В заключение профессор Н.М. Ненашева отметила, что результаты клинических исследований по применению ГИБП омализумаба при АР подтверждают его стойкую эффективность в купировании симптомов АР независимо от вида аллергена, что согласуется с теоретическими представлениями о широте защитного патогенетического действия препарата (связывание свободного IgE). Терапия омализумабом, безусловно, призвана оптимизировать ведение пациентов с тяжелым сезонным и круглогодичным АР, способствовать достижению и удержанию контроля заболевания.



Профессор, д.м.н.  
В.М. Свистунский

### Потенциал биологической терапии при полипозном риносинусите

По словам заведующего кафедрой оториноларингологии, директора Клиники болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главного оториноларинголога Минздрава Центрального федерального округа России, д.м.н., профессора Валерия Михайловича СВИСТУШКИНА, вопрос лечения пациентов с тяжелым ПРС остается крайне актуаль-

ным в современной оториноларингологии. Среди основных проблем ведения пациентов с тяжелым ПРС – частое рецидивирование и хронизация патологического процесса после хирургического вмешательства, абсолютные противопоказания к операции или страх пациентов перед хирургическим вмешательством, недостаточная эффективность доступной противовоспалительной терапии. Кроме того, частые курсы или длительная

<sup>10</sup> Chervinsky P, Casale T, Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003. Vol. 91. № 2. P. 160–167.

<sup>11</sup> Tsabouri S, Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014. Vol. 2. № 3. P. 332–340.



## Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

терапия системными ГКС сопряжены с повышением риска развития нежелательных явлений. В реальной практике у больных ПРС имеет место и стероидофобия.

Важнейшим механизмом развития и прогрессирования полипозного процесса является хроническое воспаление, что подтверждает приоритетное значение медикаментозной терапии ПРС. В патогенез воспаления при ПРС вовлечены различные типы клеток: клетки адаптивного (Т-клетки, В-клетки, плазматические, дендритные клетки) и врожденного иммунитета (эозинофилы, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки), паренхиматозные (структурные) клетки (эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты). Хроническое воспаление приводит к ремоделированию слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух с последующим формированием полипов.

Сегодня активно обсуждается роль эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей при ПРС. Доказано, что эпителиальный слой дыхательных путей обеспечивает первую линию защиты от чужеродных антигенов и имеет решающее значение для поддержания гомеостаза слизистой оболочки. Основная функция эпителиального слоя – способность образовывать плотные соединения между клетками, создающими физический барьер для постоянных атак чужеродных антигенов. Эпителий верхних дыхательных путей выполняет иммунные функции.

Различают два эндотипа хронического ПРС. При первом эндотипе ведущую роль в развитии и поддержании хронического воспа-

ния играют эозинофилы, тучные клетки, тимусзависимые лимфоциты-хелперы второго типа (Th2). При этом в тканях назальных полипов повышено содержание IgE, ИЛ-5. Второй тип полипозного процесса характеризуется развитием хронического воспаления, обусловленного нейтрофилами, Th первого типа (Th1). При данном эндотипе в тканях полипа повышено содержание ИЛ-17А, ИЛ-22, интерферона гамма. Указанные клетки и медиаторы служат маркерами Т1- и Т3-иммунного ответа и определяют Т1- и Т3-эндотипы заболевания.

Докладчик подробно рассмотрел патогенез развития хронического воспаления при ПРС. Особую роль в формировании хронического воспаления при ПРС играет IgE. При ПРС IgE носит локальный, поликлональный характер и не зависит от atopического статуса. Локальный IgE обладает функциональной активностью. В конечном итоге это приводит к непрерывной активации тучных клеток и выбросу воспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 из тучных клеток и базофилов, что способствует поддержанию хронического воспаления<sup>12</sup>. Без сомнения, важнейшими механизмами развития и прогрессирования ПРС являются воспалительная реакция и нарушение функции эпителиального барьера.

В последние годы все чаще звучит мнение, что в этиологии ПРС может иметь значение сенсibilизация к энтеротоксину золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и другим бактериальным, грибковым антигенам.

У больных ПРС и БА уровень колонизации слизистой оболоч-

ки дыхательных путей *S. aureus* существенно выше, чем у здоровых лиц. Так, *S. aureus* был обнаружен в носу у 90% пациентов с полипозом носовой полости. Установлена его связь с сопутствующей БА<sup>13</sup>.

Золотистый стафилококк высвобождает энтеротоксины, которые действуют как суперантигены на лимфоциты и активируют повышенное образование локального IgE. В результате развивается эозинофильное воспаление. У пациентов с ПРС и сопутствующей БА наблюдаются высокие уровни локального IgE из-за более высокой скорости колонизации *S. aureus*, что обуславливает более тяжелую степень заболевания<sup>14</sup>.

Таким образом, в терапии пациентов с ПРС необходимо использовать препараты с многофакторным патогенетическим действием. В клинической практике лечения аллергических заболеваний прочно закрепились ГИБП, в частности омализумаб. Он успешно используется у пациентов со среднетяжелой и тяжелой atopической БА. Рассматриваются возможности его применения у больных АР и ПРС.

Механизм действия омализумаба отличается от такового других ГИБП, например дупилумаба и бенрализумаба. Омализумаб связывает свободный IgE и тем самым уменьшает его взаимодействие с эффекторными клетками. Выброс активных провоспалительных ИЛ, обеспечивающих ремоделирование тканей, предотвращается.

Показано, что терапия омализумабом способствует существенному снижению размера назальных полипов у больных ПРС в течение

<sup>12</sup> 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 (106). С. 88–99.

<sup>13</sup> Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131. № 6. P. 1479–1490.

<sup>14</sup> Verbruggen K., Van Cauwenberge P., Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis – and eventually nasal polyps? // Int. Arch. Allergy Immunol. 2009. Vol. 148. № 2. P. 87–98.



16 недель независимо от наличия или отсутствия аллергии<sup>15</sup>.

Особого внимания заслуживают результаты исследований III фазы POLYP-1 и POLYP-2 по оценке эффективности и безопасности анти-IgE-терапии у пациентов с ПРС. Пациентов с ПРС рандомизировали на две группы. Пациенты первой группы получали базисную терапию интраназальными ГКС и омализумаб подкожно один раз в две или четыре недели, пациенты второй – базисную терапию и плацебо. Лечение продолжалось 24 недели. Уже через четыре недели использования омализумаба отмечалась положительная динамика показателей шкал заложенности носа и размеров полипов носа. В группе сравнения картина практически не изменилась. На фоне терапии омализумабом достигнуто значимое уменьшение размера полипов и заложенности носа у пациентов с ПРС к 24-й неделе наблюдения.

Кроме того, достигнуты вторичные конечные точки. У пациентов, принимавших омализумаб, в отличие от пациентов, получавших плацебо, улучшились качество жизни, обоняние, снизилась выраженность назальных симптомов в течение 24 недель.

По сравнению с плацебо на фоне терапии омализумабом сократилась потребность в хирургическом вмешательстве и дополнительных препаратах. Среди пациентов с сопутствующей БА те, кто получал омализумаб, примерно в четыре раза чаще имели возможность достичь улучшения баллов по опроснику AQLQ по оценке качества жизни в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо.

Показатели безопасности терапии в исследуемых группах практически не отличались<sup>16</sup>.

Итак, по данным субанализа исследований POLYP-1 и POLYP-2,

в общей популяции улучшение показателей заложенности носа (NCS), уменьшения размера полипов (NPS) и повышения качества жизни по шкале SNOT-22 по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе было более значимым у тех, кто принимал омализумаб. При этом у пациентов с изолированными полипами и пациентов с ПРС и БА улучшение показателей было сходным.

Европейскими экспертами разработаны подходы к стратификации пациентов с ПРС на биологическую терапию. Показаниями для применения ГИБП считаются двусторонний ПРС у пациентов, перенесших эндоскопическую операцию или не подходящих для хирургического вмешательства, а также наличие трех критериев из перечисленных:

- доказанное Т2-воспаление;
- потребность в системных ГКС;
- существенное влияние заболевания на качество жизни;
- значительное снижение обоняния;
- диагноз коморбидной БА, требующей регулярного применения ингаляционных ГКС.

Профессор В.М. Свистушкин акцентировал внимание слушателей на тесте для оценки исхода болезни носа и околоносовых пазух (SNOT-22). Тест является эффективным способом определения показаний к использованию биологической терапии у больных ПРС. Опросник состоит из 22 пунктов. Для каждого пункта используется шкала от 0 до 5 баллов. Чем выше балл, тем серьезнее влияние болезни на состояние пациента. Если ранее шкалу SNOT-22 применяли в основном в клинических исследованиях, то сегодня благодаря компании «Новартис» появилась возможность использовать ее в реальной практике, в том числе для определения показаний к проведению биологической терапии

и оценки состояния пациента в динамике на фоне ГИБП-терапии.

В свою очередь оценку ответа на биологическую терапию у пациентов с ПРС проводят по пяти критериям: уменьшение размера назальных полипов, снижение потребности в системных ГКС, улучшение качества жизни, улучшение обоняния, уменьшение влияния сопутствующих заболеваний. Ответ на лечение оценивают через 16 недель терапии, затем через год лечения. Лечение прекращают, если нет ответа ни по одному критерию. Завершая выступление, профессор В.М. Свистушкин подчеркнул, что хроническое воспаление при ПРС – ключевая мишень для контроля. Локальный IgE и SE-IgE при ПРС приводят к непрерывной активации тучных клеток, выбросу воспалительных цитокинов, что способствует развитию и поддержанию хронического воспаления. Независимо от наличия или отсутствия БА симптоматическим пациентам с ПРС, не отвечающим на стандартные терапевтические подходы, целесообразно назначать иммунобиологическую терапию. Результаты регистрационных исследований подтверждают преимущество анти-IgE-препарата омализумаба у пациентов с рефрактерным к стандартной терапии ПРС<sup>12</sup>.

## Заключение

**П**репарат Ксолар® (омализумаб) демонстрирует хорошую переносимость и эффективность у пациентов с IgE-опосредованными заболеваниями. Омализумаб значимо уменьшает выраженность симптомов заболевания у пациентов с АР, ПРС, не отвечающих на стандартную терапию, снижает тяжесть течения болезни и потребность в других лекарственных средствах. <sup>55</sup>

<sup>15</sup> Gevaert P, Calus L, Van Zele T. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131. № 1. P. 110–116.e1.

<sup>16</sup> Gevaert P, Omachi T.A., Corren J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol. 146. № 3. P. 595–605.