

Омализумаб: четверть века в борьбе с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей

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

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

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

А.А. Штанова, <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>, alekshtanova@gmail.com

Д.А. Степина, <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>, d.stepina37@gmail.com

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

Резюме

Т2-воспаление лежит в основе таких заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит и хронический риносинусит с полипами носа. Эти заболевания нередко имеют тяжелое течение, часто сопутствуют друг другу, что приводит к существенному снижению качества жизни пациентов. Изучение механизмов воспаления на молекулярном уровне сделало возможной разработку иммунобиологических препаратов, направленных на разные звенья патогенеза. Одной из мишеней таргетной терапии Т2-воспаления, на которую можно воздействовать моноклональными антителами, является иммуноглобулин класса Е. Цель научного обзора – обобщить накопленные за последние 25 лет данные рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики по эффективности и безопасности оригинального анти-IgE-препарата омализумаб, в том числе у коморбидных пациентов. Исследования показали, что применение омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой снижает частоту обострений и тяжелых обострений, уменьшает число госпитализаций и обращений за неотложной помощью из-за обострений, позволяет снижать дозу пероральных и ингаляционных глюкокортикоидов, улучшает функцию дыхания, повышает качество жизни. У пациентов с тяжелым аллергическим ринитом омализумаб снижает тяжесть назальных и глазных симптомов, уменьшает потребность в приеме антигистаминных препаратов. Эффективность омализумаба у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами носа проявляется уменьшением назальных симптомов (заложенность носа, ринорея), улучшением обоняния, уменьшением размеров полипов, потребности в приеме системных глюкокортикоидов и в хирургических вмешательствах. Омализумаб показал хорошую переносимость и профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике.

Ключевые слова: таргетная терапия, омализумаб, тяжелая бронхиальная астма, аллергический ринит, хронический риносинусит с полипами носа

Для цитирования: Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ, Штанова АА, Степина ДА. Омализумаб: четверть века в борьбе с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2023;17(20):68–83. <https://doi.org/10.21518/ms2023-400>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omalizumab: a quarter of a century in the fight against T2-inflammatory diseases of upper and lower respiratory tract

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

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

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

Aleksandra A. Shtanova, <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>, alekshtanova@gmail.com

Daria A. Stepina, <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>, d.stepina37@gmail.com

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

Abstract

T2 inflammation underlies diseases such as bronchial asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. These diseases often have a severe course and often accompany each other, which leads to a significant decrease in the quality of life of patients. Studying the mechanisms of inflammation at the molecular level has made it possible to develop immunobiological drugs aimed at different stages of pathogenesis. One of the targets of immunobiological therapy for T2 inflammation, which can be affected by monoclonal antibodies, is immunoglobulin E. The purpose of the scientific review is to summarize the data accumulated over the past 25 years from randomized clinical trials and studies of real clinical practice on

the effectiveness and safety of the original anti-IgE drug – “omalizumab”, including in comorbid patients. Clinical trials have shown that the use of omalizumab in patients with severe bronchial asthma reduces the frequency of exacerbations and severe exacerbations of asthma, reduces the number of hospitalizations and emergency room visits due to asthma exacerbations, reduces oral and inhaled glucocorticosteroids doses, improves respiratory function and improves quality of life. Omalizumab reduces the severity of nasal and ocular symptoms and reduces the need for antihistamines in patients with severe allergic rhinitis. Omalizumab effectiveness in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is manifested by decrease in nasal symptoms (nasal congestion, rhinorrhea), improvement in the sense of smell, decrease in polyps size, and the need for systemic glucocorticosteroids and surgical interventions. Omalizumab showed good tolerability and safety profile comparable to placebo in both clinical trials and routine practice.

Keywords: targeted therapy, omalizumab, severe bronchial asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps

For citation: Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV, Shtanova AA, Stepina DA. Omalizumab: a quarter of a century in the fight against T2-inflammatory diseases of upper and lower respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):68–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-400>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Омализумаб – первое моноклональное антитело, которое было одобрено и зарегистрировано регуляторными органами как лекарственный препарат для лечения аллергической бронхиальной астмы (БА). Впервые о концепции анти-IgE-терапии было заявлено в конце 1980-х гг. К моменту, когда компания Genentech в 1993 г. заявила о своем антителе-кандидате (в последующем названном омализумабом), компания-конкурент Тапох уже исследовала антитело к IgE CGP51901, далее преобразованное в химерное гуманизированное антитело TNX-901. В 1996 г. компании объединили свои усилия в работе над программой борьбы с IgE, и омализумаб стал препаратом выбора для дальнейшей разработки, так как имел более совершенный производственный процесс. С этого времени прошло уже около 27 лет, проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности омализумаба, зарегистрированы другие показания к его назначению. В этом обзоре мы обобщили все накопленные за четверть века данные, касающиеся применения омализумаба у пациентов с тяжелой БА (ТБА), аллергическим ринитом (АР) и хроническим риносинуситом (ХРС) с полипами носа (ХРСсПН).

АКТУАЛЬНОСТЬ Т2-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Хроническое воспаление является основой патогенеза многих заболеваний респираторной системы. Еще Клавдий Гален (Claudius Galen), изучая анатомию и физиологию дыхания более 2000 лет назад, определил нос как «дыхательный инструмент» и предполагал, что заболевания носа и легких имеют одну природу [1]. Взаимосвязь верхних и нижних дыхательных путей интенсивно изучалась с 1990-х гг. и оформилась в концепцию единых дыхательных путей (united airway disease) в начале XXI в. [2–6]. БА, АР и ХРС являются одними из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания. В настоящий момент более 300 млн пациентов всех возрастных групп во всем мире страдают БА; в России БА

страдает 6,9% взрослого населения и 10% детей, при этом 5–10% имеют тяжелое течение астмы [7–9]. По данным литературы, АР страдает от 10 до 40% населения земного шара, в России – 10–24% [10–14].

За последние 20 лет встречаемость АР в России возросла в 4–6 раз [15]. АР является фактором риска развития БА. По данным некоторых авторов, при наличии АР риск развития астмы повышается в 2,5–3,82 раза [16, 17]. Распространенность тяжелых форм АР достигает 20–28% [18]. Распространенность ХРС в общей популяции составляет по разным данным от 5 до 12%, а в некоторых регионах – до 28% [12, 19–22]. В подтверждение концепции единых дыхательных путей многочисленные наблюдения показывают, что 55–85% больных БА страдают АР, а 15–38% пациентов с АР страдают БА [10, 11, 13, 14, 17].

Среди пациентов с ХРС распространенность БА составляет 25–30% [23, 24], а в популяции пациентов с ХРСсПН страдают БА 30–70% [25], что намного выше, чем в общей популяции [24, 26, 27]. Вероятность наличия полипов носа у пациентов, страдающих БА, увеличивается с тяжестью БА: при легкой астме 10–30% пациентов имеют полипы носа, при тяжелой – до 70–90%, что отражает общие воспалительные механизмы развития этих заболеваний [28–30].

ПАТОГЕНЕЗ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление в дыхательных путях гетерогенно по своим механизмам. Т2-воспаление является одним из исследуемых вариантов хронического воспаления верхних и нижних дыхательных путей. При аллергических заболеваниях (аллергическая БА, АР) Т2-воспаление запускается взаимодействием аллергенов с дендритными клетками с последующей активацией наивных Т-лимфоцитов и их дифференцировкой. Дифференцированные Т-хелперы 2-го типа (Th2) посредством интерлейкина (IL) 4 и IL-13 стимулируют образование аллерген-специфического IgE В-лимфоцитами. Далее IgE прикрепляется к Fc-рецепторам на тучных клетках и базофилах. При повторном контакте аллерген связывает две рядом расположенных на мембране тучной

клетки IgE и запускает дегрануляцию тучных клеток. Медиаторы, высвобождаемые из тучных клеток, а также IL-4, IL-5, IL-13 приводят к тканевой эозинофилии (рисунок) [31–34].

При неаллергическом воспалении 2-го типа эозинофильное воспаление запускается врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) и поддерживается IL-5. ILC2 все чаще признаются контроллерами T2-воспаления, и их уровень значительно повышается при АР, ХРСсПН и БА [32, 35–37]. Они облегчают дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th2 частично за счет высвобождения цитокинов, таких как IL-13 (рисунок) [38, 39].

У пациентов с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма и полипоз носовой полости, уровень колонизации *Staphylococcus aureus* выше, чем у здоровых взрослых людей [40–44]. Недавно было показано наличие специфических IgE к экзотоксину золотистого стафилококка у 50% больных ХРСсПН. Кроме этого, *S. aureus*, колонизирующие слизистую оболочку носа, выделяют энтеротоксины. Предполагается, что энтеротоксин золотистого стафилококка, играя роль суперантигена, способен вызывать неспецифическую активацию лимфоцитов, эпителиальных клеток, фибробластов, тучных клеток. В результате наблюдается смещение воспалительного ответа в сторону Th2, секреция поликлональных IgE, повышение выживаемости эозинофилов и дегрануляция тучных клеток, нарушение метаболизма эйкозаноидов. Сумма тканевых эффектов лежит в основе формирования полипов. Также способность *S. aureus* находиться внутри

эпителиальных клеток дыхательных путей, вероятно, только усиливает этот процесс. Таким образом, суперантигены *S. aureus* играют триггерную роль в патогенезе назальных полипов [40–43].

Актуальность изучения IgE-опосредованного механизма T2-воспаления, особенно при БА, обусловлена тем, что распространенность аллергической астмы за 20 лет увеличилась с 5 до 7,3%, тогда как распространенность неаллергической практически не изменилась [45].

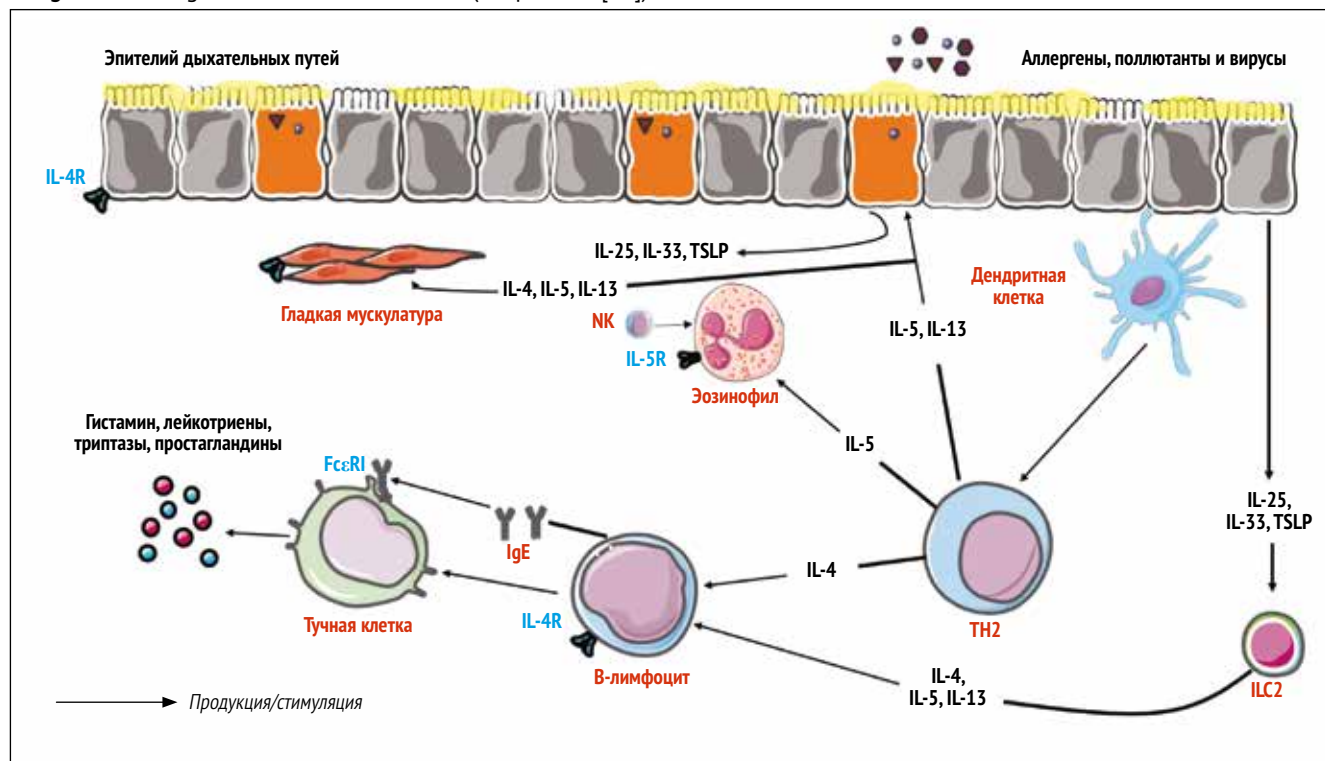
ОМАЛИЗУМАБ – АНТИ-IgE-ПРЕПАРАТ

По данным GINA (Global Initiative for Asthma), от 3 до 10% пациентов с БА нуждаются в поддерживающей терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) для сохранения контроля над симптомами заболевания¹, что может сопровождаться выраженными осложнениями и снижением качества жизни [29, 46]. Поэтому поиск новых возможностей в терапии тяжелой астмы был и остается актуальным. Изучение патогенеза на молекулярном уровне позволило создать новый класс препаратов – моноклональные антитела. Первой разработанной молекулой стало рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к IgE. Структурно препарат состоит из основы IgG1 человека, на которую добавлен определяющий комплементарность регион мышиного антитела к IgE. Остатки

¹ Global Initiative for Asthma. *Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management*. GINA; 2019. 22 p. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.

● **Рисунок 1.** Патогенез T2-воспаления (адапт. из [34])

● **Figure 1.** Pathogenesis of T2 inflammation (adapt. from [34])



IL – интерлейкин; TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин; IL-5R – рецептор к IL-5; IL-4R – рецептор к IL-4; IgE – иммуноглобулин класса E; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Th2 – Т-хелперы 2-го типа; NK – натуральный киллер.
IL – interleukin; TSLP – thymic stromal lymphopoetin; IL-5R – receptor for IL-5; IL-4R – receptor for IL-4; IgE – immunoglobulin E; ILC2 – innate lymphoid cells type 2; Th2 – T-helper type 2; NK – natural killer.

мышиного происхождения составляют менее 5% молекул омализумаба, что минимизирует потенциал иммунного ответа [47]. Механизм его действия обусловлен связыванием свободно циркулирующего IgE в неактивные комплексы. Это эффективно предотвращает фиксацию IgE на высокоаффинных FcεRI-рецепторах тучных клеток и последующие события: взаимодействие с антигеном, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением медиаторов и клинические проявления, вызванные медиаторами. При применении омализумаба наблюдается снижение концентрации эозинофилов в крови и тканях, снижение выработки медиаторов воспаления, в том числе IL-4, IL-5 и IL-13, и заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов. Омализумаб не может связываться с IgE-рецепторами и, соответственно, активировать тучные клетки и базофилы [33, 48–52].

В 2003 г. FDA (Food and Drug Administration) зарегистрировало первым показанием для назначения омализумаба персистирующую атопическую БА среднетяжелого и тяжелого течения с недостаточным контролем симптомов базисной ингаляционной терапией. В 2020 г. зарегистрирован в качестве показания к назначению омализумаба полипоз носа при неэффективности терапии интраназальными ГКС (ИНГКС) (табл. 1)². AP не зарегистрирован показанием для омализумаба ни FDA, ни EMA (European Medicines Agency). В декабре 2020 г. в России сезонный и круглогодичный AP зарегистрирован как показание для назначения омализумаба при недостаточной эффективности предшествующей терапии у пациентов 12 лет и старше³. Одобрение было получено на основании данных 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых приняли участие более 2000 пациентов в возрасте от 6 до 75 лет [53].

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке эффективности биологической терапии ТБА рекомендуется обращать внимание на контроль симптомов (их частоту, использование бронхолитиков, ночные пробуждения из-за симптомов ТБА, ограничение активности), количество обострений и способы их купирования, побочные эффекты, приверженность ингаляционной терапии и правильность использования ингаляторов, функциональные показатели легких, удовлетворенность пациента⁴.

В первой декаде XXI в. в многочисленных РКИ омализумаб показал свою эффективность и безопасность (табл. 2) [54–64]. Омализумаб в сравнении с плацебо значительно улучшал контроль над ТБА [54–60], снижал частоту обострений и тяжелых обострений [54–57, 59–61], уменьшал число госпитализаций и обращений за

● **Таблица 1.** График одобрений FDA оригинального препарата омализумаба

● **Table 1.** FDA approval schedule for the original drug omalizumab

Дата	Показание
20 июня 2003 г.	Для лечения астмы средней и тяжелой степени
21 марта 2014 г.	Для лечения хронической идиопатической крапивницы
7 июля 2016 г.	Для лечения аллергической астмы у детей
28 сентября 2018 г.	Одобрена форма препарата в предварительно заполненных шприцах
1 декабря 2020 г.	Для лечения взрослых с полипами носа
12 апреля 2021 г.	Одобен предварительно заполненный шприц для самостоятельной инъекции по всем показаниям

неотложной помощью из-за обострений [54, 55, 62], позволял снижать дозу ИГКС [58–61], улучшал функцию дыхания [54, 56, 57, 60], повышал качество жизни [54, 58, 63].

Вторая декада XXI в. ознаменовалась исследованиями в реальной клинической практике, результаты которых подтвердили данные РКИ (табл. 3) [65–81]. При применении омализумаба более 6 мес. у пациентов статистически значимо улучшался контроль над астмой [62], качество жизни [66–72], наблюдалось снижение потребности в приеме пероральных ГКС и короткодействующих бронходилататоров [66, 67, 69, 71], снижение частоты обращения к врачу и госпитализаций [65, 68–71], неотложных обращений за помощью [65, 69–71]; пациенты и врачи отмечали хороший/отличный ответ на терапию омализумабом [69–73], уже к 16-й неделе терапии 69,9% пациентов имели хороший ответ на терапию [74].

Метаанализы для оценки клинических результатов лечения ТБА омализумабом указывают на достоверно положительный ответ на терапию по GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness), улучшение функции легких по сравнению с показателями до начала терапии (подъем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) с 58,5 до 85,5%), снижение частоты обострений ТБА (с 5 до 0,36 в год), потребности в пероральных ГКС [82–84]. Омализумаб оказался эффективным вариантом терапии и в более поздних метаанализах: его применение достоверно увеличивало число людей, получивших оценку «хорошо» или «отлично» по GETE, повышало функцию легких (подъем ОФВ₁ на 10,4 и 10,6% за 1 и 2 года соответственно), качество жизни (увеличение на 1,42 балла за 2 года по AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)) и контроль над симптомами ТБА (увеличение на 7,04 балла за 2 года по АСТ (Asthma Control Test)), одновременно сокращая использование лекарств, число обострений, госпитализаций и побочных эффектов [85]. За период терапии в среднем 20% пациентов жаловались на побочные эффекты от терапии в первые 6 мес. и 33% – в течение 1 года после начала терапии (табл. 4) [83, 85–88]. Таким образом, можно сказать, что эффективность и безопасность омализумаба доказаны многолетним опытом клинических исследований.

² Xolair FDA Approval History. Available at: <https://www.drugs.com/history/xolair.html>.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Ксолар®. Номер регистрации ЛП-004376, дата регистрации 17.07.2017. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4f4ddcfe-d29e-4499-9645-fc327aa40897.

⁴ Global Initiative for Asthma. *Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management*. GINA; 2019. 22 p. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.

● **Таблица 2.** Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

● **Table 2.** Randomized clinical trials of efficacy and safety of omalizumab in patients with severe asthma

Исследование	Год	Длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты (омализумаб vs плацебо)	Нежелательные явления (омализумаб vs плацебо)
W. Busse et al. [60]	2001	16 недель – при стабильной дозе ИГКС; 12 недель – во время снижения дозы ИГКС	n = 525, 12–75 лет	↓ частоты обострений: при стабильной дозе ИГКС: 14,6 vs 23,3%; в период снижения ИГКС: 21,3 vs 32,3%; ↓ ИГКС в % от исходной дозы: 75 vs 50%; хороший и отличный ответ по GETE: 60,6 vs 38,1%; ↑ функции дыхания, ↓ КДБД	НЯ: 89,2 vs 89,1% (инфекции ВДП, вирусные инфекции, головная боль, синусит); СНЯ: 14,9 vs 11,7%
M. Solèr et al. [61]	2001	16 недель – при стабильной дозе ИГКС; 12 недель – во время снижения дозы ИГКС	n = 546, 12–75 лет	↓ частоты обострений: при стабильной дозе ИГКС: 12,8% vs 30,5%; в период снижения ИГКС: 15,7% vs 29,8%; ↓ дозы ИГКС ≥50% от исходной: 79% vs 55%; ↑ функции дыхания, ↓ КДБД	СНЯ: 3,3 vs 1,1%
R. Buhl et al. [59]	2002	24 недели, продолжение исследования M. Solèr et al. [61]	n = 483, 12–75 лет	↓ частоты обострений: 24 vs 40,6%; ИГКС получали 64,6 vs 84,7%	ЖКТ-симптомы: 32 vs 25%; СНЯ: 3,5 vs 4,4%
J. Corren et al. [62]	2003	Анализ 3 РКИ: W. Busse et al. [60], M. Solèr et al. [61], H. Milgrom et al. [64] (дети 6–12 лет)	n = 1405	Частота обращений за неотложной помощью при обострениях БА: 1,80 vs 3,80 на 100 пациенто-лет; RR = 0,47; Средняя продолжительность госпитализации в днях: 2,0 vs 5,39; Частота внеплановых визитов из-за БА: 21,30 vs 35,50 на 100 пациенто-лет; RR = 0,60; P < 0,01	Не оценивались
A. Finn et al. [63]	2003	52 недели	n = 525, 12–75 лет	↑ качества жизни (по AQLQ); хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов: 60,6 vs 38,1%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей: 53,1 vs 33,3%	Не оценивались
J.G. Ayres et al. [57]	2004	52 недели	n = 312, 12–75 лет	↓ клинически значимых обострений БА на 60,8% по сравнению со стандартной терапией. Время до первого обострения значимо меньше на омализумабе vs на стандартной терапии. ↓ использования препаратов неотложной помощи; ↑ ОФВ ₁	НЯ: 85,0 vs 77,4% (назофарингит, инфекции НДП, головная боль)
S.T. Holgate et al. [58]	2004	16 недель – при стабильной дозе ИГКС; 16 недель – во время снижения дозы ИГКС	n = 246, 12–75 лет	↓ дозы ИГКС ≥ 50% от исходной: 73,8 vs 50,8%; ↑ контроля, ↓ использования препаратов неотложной помощи, ↑ качества жизни (по AQLQ)	НЯ: 76,2 vs 82,5%; СНЯ: 6,3 vs 18,3%
M. Humbert et al. [54]	2005	28 недель	n = 419, 12–75 лет	↓ обострений БА на 26% (на 1 пациента/год 0,68 vs 0,91); ↓ тяжелых обострений БА на 50% (0,24 vs 0,48); ↓ неотложных визитов из-за БА на 44% (0,24 vs 0,43) ↑ качества жизни (AQLQ), ↑ ОФВ ₁ , ↑ контроля	НЯ: 72,2 vs 75,5% (инфекции НДП, назофарингит, головная боль, синусит); СНЯ: 11,8% vs 15,6%

Примечание. БА – бронхиальная астма; ВДП – верхние дыхательные пути; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; НДП – нижние дыхательные пути; НЯ – нежелательные явления; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СНЯ – серьезные нежелательные явления; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; GETE – Global Evaluation of Treatment Effectiveness.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ: ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

По сравнению с ТБА, АР в большинстве случаев легче поддается контролю, особенно при соблюдении мер устранения контакта с аллергеном. Тем не менее некоторые пациенты не могут достичь полного контроля симптомов с помощью установленных стандартных методов лечения [89]. Исследования эффективности омализумаба у пациентов с АР начались в конце 1990-х гг., но это были поиски эффективной дозы по влиянию на уровень IgE крови без оценки клинической эффективности [90, 91]. В последующих РКИ по оценке клинической эффективности омализумаба у пациентов с сезонным и круглогодичным АР чаще всего использовались шкалы

ежедневной оценки тяжести назальных и глазных симптомов DNSSS (Daily Nasal Symptom Severity Score), DOSSS (Daily Ocular Symptom Severity Score), опросники по оценке качества жизни у пациентов с АР RQoL (Rhinoconjunctivitis-specific Quality of Life), RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), частота применения антигистаминных препаратов (АГП) в качестве средств, купирующих симптомы, оценка эффективности терапии врачом или пациентом. Так, P. Chervinsky et al. в группе омализумаба показали значимое по сравнению с плацебо уменьшение симптомов по шкале DNSSS на фоне сокращения экстренного использования АГП, улучшение качества жизни (RQoL). При оценке эффективности лечения предпочтение отдавалось омализумабу перед плацебо [92]. У M.V. Kopp et al. также

● **Таблица 3.** Исследования эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике

● **Table 3.** Effectiveness and safety of omalizumab in patients with severe asthma in real clinical practice

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
S. Korn et al. [68]	2009	Обсервационное, 6 месяцев	n = 280, ≥ 12 лет	↓ дневных и ночных симптомов: на 76 и 84%; ↓ частоты обострений астмы: на 82%; ↓ частоты обращений к врачу: на 81%; ↓ частоты госпитализаций: на 78%; ↑ качества жизни (Mini-AQLQ): с 2,9 до 4,5 балла	НЯ: 35,7% пациентов (респираторные, местные, неврологические); СНЯ, связанные с омализумабом: 16,7%
G. Brusselle et al. [70]	2009	Проспективное открытое обсервационное, 52 недели	n = 130, ≥ 12 лет	↓ дневных и ночных симптомов: у 63,8 и 49,2%; ↑ ОФВ ₁ : на 12,23%; ↑ качества жизни (AQLQ, EQ-5D); ↓ частоты обострений; ↓ уменьшение СГКС, объема базисной терапии; ↓ использования ресурсов здравоохранения	НЯ: 55,6% пациентов
M. Cazzola et al. [69]	2010	Обсервационное когортное, 12 месяцев	n = 142, ≥ 12 лет	↓ неотложных обращений за помощью: на 87%; ↓ госпитализаций: на 96%; ↓ частоты обострений: на 78%; ↓ приема пероральных ГКС: на 71%; 49 и 28% пациентов с отличным и очень хорошим ответом на терапию по оценке врачей (GETE)	НЯ: 6,7% пациентов (артралгия, головная боль, местные реакции)
M.D. Eisner et al. [66]	2012	Обсервационное, когортное, 2 года	n = 7857, ≥ 12 лет	↑ контроля астмы (АСТ): количество пациентов с АСТ ≥ 20 увеличилось на 33% к 24 мес. терапии	Не оценивались
C. Vennera Mdel et al. [73]	2012	Обсервационное, 24 месяца	n = 266, ≥ 12 лет	↓ частоты обострений: на 71,1%; ↑ контроля ТБА (АСТ); ↑ ОФВ ₁ : с 63,8 до 71,3%; ↓ госпитализаций: на 66,7%; > 80% с хорошим/отличным ответом на терапию омализумабом (оценка врачами – GETE)	НЯ: 11,4% пациентов (артралгия, головная боль)
C. Schumann et al. [72]	2012	Открытое обсервационное проспективное, 16 недель	n = 195, > 12 лет	↓ частоты обострений: на 74,9%; ↑ ОФВ ₁ : на 13,7%; ↑ контроля (ACQ): на 43,7%; 79% с хорошим/отличным ответом на терапию омализумабом (оценка врачами – GETE)	НЯ: 20% пациентов (местные реакции, неврологические нарушения, поражение нервной системы, инфекции и желудочно-кишечные нарушения); СНЯ: 5,6% пациентов
L. Grimaldi-Bensouda et al. [65]	2013	Обсервационное когортное, 2 года	n = 767, ≥ 18 лет	↓ частоты госпитализаций и неотложных обращений за помощью (ОР 0,57 (95% ДИ 0,43–0,78))	Не оценивались
N. Barnes et al. [71]	2013	Ретроспективное обсервационное, 52 недели	n = 136, ≥ 12 лет	↑ ОФВ ₁ : на 12,4%; ↓ частоты обострений: на 53%; ↑ контроля астмы; ↑ качества жизни (AQLQ); ↓ использования пероральных ГКС: на 34%; ↓ госпитализаций и неотложных обращений за помощью: на 61 и 70%	Не оценивались
G.J. Braunstahl et al. [74]	2013	Открытое обсервационное, 2 года	n = 943, ≥ 6 лет	↑ доли пациентов без тяжелых обострений: на 59,7%; ↓ доли пациентов на пероральных ГКС: с 28,6% до 14,2%; ↓ использования КДБД: на 50%; ↑ ОФВ ₁ ; ↑ качества жизни (AQLQ, mini-AQLQ); ↑ контроля ТБА (АСТ и ACQ); 64,2% с хорошим/отличным ответом на терапию омализумабом (оценка врачами – GETE)	СНЯ: 6,9% пациентов (астма, диспноэ, пневмония)
A. Long et al. [67]	2014	Обсервационное проспективное когортное, 5 лет	n = 7857, ≥ 12 лет	ОР всех новообразований 0,84 (95% ДИ 0,62–1,13); ОШ для всех новообразований 1,09 (95% ДИ 0,87–1,38)	Отсутствует взаимосвязь между приемом омализумаба и развитием злокачественных новообразований

● **Таблица 3 (окончание).** Исследования эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике

● **Table 3 (ending).** Effectiveness and safety of omalizumab in patients with severe asthma in real clinical practice

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
B. Sposato et al. [75]	2016	Ретроспективное обсервационное, 1 год	n = 105	↑ контроля ТБА (АСТ): на 37,5% у пациентов от 18 до 39 лет, на 33,3% – от 40 до 64 лет, на 25% – старше 65 лет; ↑ доли пациентов без тяжелых обострений: 76,9% у пациентов от 18 до 39 лет, 49,2% – от 40 до 64 лет, 29% – старше 65 лет; ↑ ОФВ ₁ ; риск обострений выше у пациентов старше 65 лет	Не оценивались
M. Bhutani et al. [76]	2017	Открытое обсервационное, 12 месяцев	n = 99, ≥ 12 лет	↓ обострений БА: на 71%; ↑ контроля (ACQ); ↑ качества жизни (AQLQ)	СНЯ: 9,1% пациентов (в том числе у 1 пациента анафилактическая реакция)
J.H. Lee et al. [77]	2018	Ретроспективное сравнительное (омализумаб vs стандартная терапия), 6 месяцев	n = 124, ≥ 18 лет	↓ обострений БА: 53,2 vs 35,5%; ↓ госпитализаций: –0,3 vs +0,2; ↓ продолжительности госпитализации: –2,5 vs 1,3 дня; ↓ суточной дозы СГКС на 1,0 мг vs ↑ на 0,2 мг; ↓ эозинофилов крови: –28,4 vs –3,6%	Два НЯ, не связанные с омализумабом
D. Pilon et al. [78]	2018	Ретроспективное, 12 месяцев	n = 208, ≥ 12 лет	↑ контроля астмы (АСТ): доля пациентов с АСТ ≥ 20 увеличилась с 35 до 48%, ↓ кашля, одышки, свистов; ↓ СГКС: уменьшение вероятности новых назначений СГКС на 42%	Не оценивались
A.I. Papaioannou et al. [79]	2021	Ретроспективное, более 8 лет	n = 68	↓ СГКС: полная отмена у 21,1% пациентов к 6-му месяцу, у 52,6% – через 4 года, у 68,4% – через 8 лет терапии; ↓ дозы СГКС на ≥ 50% у 36,8% – к 6-му месяцу, у 68,4% – через 2 года терапии; ↑ контроля и функции дыхания	СНЯ не было
C.A. Torres-Duque et al. [80]	2022	Ретроспективное обсервационное, 12 месяцев	n = 143, ≥ 6 лет	↓ обострений БА: на 72,4%; ↓ риска обострений на 56,7%, ОР 0,43 (95% ДИ 0,30–0,63); ↓ госпитализаций: на 93%;	НЯ стали причиной отказа от терапии в 20%
N. Su et al. [81]	2023	Обсервационное, 24 недели	n = 1528, ≥ 6 лет	Хороший/отличный ответ по GETE: 77,2% – через 16 нед., 76,8% – через 24 нед.; ↑ качества жизни (mini-AQLQ); ↓ обострений БА: на 62%	НЯ: 23,6% пациентов, СНЯ: 2,2% пациентов, 3,8% НЯ связаны с омализумабом (инфекции ВДП, астма, назофарингит)

Примечание. БА – бронхиальная астма; ВДП – верхние дыхательные пути; ГКС – глюкокортикоиды; ДИ – доверительный интервал; ИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОШ – отношение шансов; СГКС – системные глюкокортикоиды; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ACQ – Asthma Control Questionnaire; АСТ – Asthma Control Test; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; EQ-5D – европейский опросник качества жизни EuroQol Group; GETE – Global Evaluation of Treatment Effectiveness.

наблюдалось уменьшение симптомов АР и их тяжести, но это не повлияло на частоту использования АГП. Хороший/отличный ответ на терапию отметили 75% врачей и 78,5% пациентов [93].

Заслуживают внимания работы японских исследователей К. Okubo et al. В 2006 г. авторы опубликовали результаты РКИ по изучению эффективности омализумаба у пациентов с АР, вызванным пылью японского кедр. Пациенты исследуемой группы (n = 48) получали первую дозу омализумаба как минимум за 1 мес. до начала сезона пыления и далее – каждые 2 или 4 нед. в зависимости от уровня общего IgE и массы тела в течение 12 нед. Пациенты контрольной группы (n = 50) получали плацебо. Пациентам обеих групп разрешалось использовать только местные препараты в виде назальных (антигистаминные, кромоны, сосудосуживающие) и (или) глазных капель (кромоны) как неотложную терапию для купирования симптомов. Эффективность оценивалась

по шкалам ежедневной тяжести назальных и глазных симптомов, по шкалам ежедневного приема препаратов для облегчения симптомов, количеству дней, когда требовались препараты неотложной помощи. Все показатели первичной и вторичных конечных точек были статистически ниже в группе омализумаба [94]. Далее исследователи показали схожие результаты эффективности при назначении омализумаба этим же пациентам в следующем сезоне пыления [95]. И, наконец, более чем через 10 лет японские исследователи провели РКИ, в котором определяли эффективность добавления омализумаба к стандартной терапии (ИнГКС + пероральные АГП) у пациентов с неадекватно контролируемым тяжелым сезонным АР, вызванным пылью японского кедр. Комбинация стандартного лечения + омализумаба (n = 162) имела статистически и клинически значимое снижение показателей назальных (средняя разница –1,03, p < 0,001) и глазных (–0,87, p < 0,001) симптомов

● **Таблица 4.** Обзоры, систематические обзоры, метаанализы исследований эффективности омализумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы

● **Table 4.** Reviews, systematic reviews, meta-analyses of omalizumab effectiveness in severe asthma

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
A. Alhossan et al. [83]	2017	Метаанализ 25 обсервационных исследований; точки оценки: 4–6, 12, 24 месяца	n = 9213	Хороший/отличный ответ по GETE: 77,2% – на 4–6-м месяце, 73% – на 12-м месяце; ↑ ОФВ ₁ : на 9,04; 10,6 и 9,6% через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↑ AQLQ: на 1,29 и 1,51 балла через 4–6 и 12 месяцев соответственно; ↑ АСТ: на 3,71; 4,88 и 5,60 балла через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↓ ИГКС и СГКС, обострений и госпитализаций	Не оценивались
K.M. MacDonald et al. [86]	2019	Систематический обзор 42 исследований; точки оценки: 16 недель, 1 год, 5–9, 23–32, > 36 месяцев	≥ 12 лет	↑ ОФВ ₁ : на 8,05–12,4% через 5–32 мес., на 26% – через ≥ 36 мес.; ↓ обострений БА: на 31,5% – через 5–9 мес., 62,2% – через 12 мес., 83,9% – через 23–32 мес., 70,7% – через 36 мес.; ↑ АСТ: на 45% – через 5–9 мес., на 55,6% – через 36 мес.; ↑ AQLQ: на 46,1% – к 9 мес., на 28,4% – к 12 мес.; ↓ неотложных обращений за помощью: на 80,6% – к 12 мес., 90,6% – через 23–32 мес.; ↓ госпитализаций: на 74,7% – через 5–9 мес., на 76,1% – через 12 мес., на 81% – через 23–32 мес.; ↓ ИГКС и СГКС	НЯ: 26,8%; СНЯ: 12,6%
J. Bousquet et al. [87]	2021	Метаанализ 86 исследований; точки оценки: 4, 6 и 12 месяцев	≥ 6 лет	Хороший/отличный ответ по GETE: 77% – на 4 мес., 82% – на 12 мес.; ↑ ОФВ ₁ : на 160, 220, 250 мл через 4, 6 и 12 мес. соответственно; ↓ ACQ: на –1,14; –1,56; –1,13 балла через 4, 6 и 12 мес. соответственно; ↓ тяжелых обострений БА: ОР 0,41 (95% ДИ 0,30–0,56) через 12 мес.; ↓ доли пациентов с СГКС: ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,75) через 12 мес.; ↓ незапланированных посещений врача: средняя разница –2,34 (95% ДИ –3,54...–1,13) через 12 мес.	Не оценивались
K.M. Faulkner et al. [85]	2021	Метаанализ 32 исследований; точки оценки: 4–6, 12, 24 месяца	≥ 6 лет	Хороший/отличный ответ по GETE: 77% – на 4 мес., 76% – на 12 мес.; ↑ ОФВ ₁ : на 8,04; 10,4 и 10,61% через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↑ AQLQ: на 1,39 и 1,42 балла через 4–6 и 12 месяцев соответственно; ↑ АСТ: на 4,82; 5,73 и 7,04 балла через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↓ ИГКС и СГКС, обострений и госпитализаций	НЯ: 20% – в первые 6 мес., 33% – в первые 12 мес.
N.A. Hanania et al. [88]	2022	Обзор 30 исследований 2–5 лет, 12 исследований >5 лет	≥ 6 лет	↓ обострений БА: на ≥ 72%; ↑ контроля: у детей динамика лучше, чем у взрослых; достижение контроля более вероятно у продолжающих лечение; ↑ доли пациентов с хорошим/отличным ответом по GETE от 74,6% на 4-м месяце до 81,8% через 4 года; ↓ СГКС: через 5 лет приема омализумаба суточная доза СГКС снизилась на 75%; ~50% пациентов отменили СГКС; ↓ объема базисной терапии: ↓ суточной дозы ИГКС на 57,7% через 2 года; ↑ ОФВ ₁ : на 7,5–16,75% – за 2 года, на 16,8–24,5% – на 3–4-м году терапии, на 27% – через 9 лет; ↓ использования ресурсов здравоохранения: на 94% за 2 года, удлинение времени до первого обращения за помощью в связи с обострением	НЯ: 11,4–11,6%; СНЯ: 6,9%

Примечание. БА – бронхиальная астма; ДИ – доверительный интервал; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СГКС – системные глюкокортикостероиды; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ACQ – Asthma Control Questionnaire; АСТ – Asthma Control Test; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; GETE – Global Evaluation of Treatment Effectiveness.

по сравнению с комбинацией стандартного лечения + плацебо (n = 175) [96].

Метаанализы, изучающие омализумаб в качестве монотерапии АР, также указывают на его общую эффективность. По данным исследования 2014 г. на основании 11 РКИ, применение омализумаба для лечения АР привело к значимому снижению тяжести назальных симптомов в среднем на 0,67 балла (95% доверительный интервал (ДИ) –1,3...–0,31; p < 0,0001; I² = 92%) по шкале DNSSS, снижению потребности в антигистаминных

препаратах (стандартизированная средняя разница –0,22 (95% ДИ –0,39...–0,05; p = 0,01; I² = 58%)). Наблюдалось отсутствие статистически значимой разницы в возникновении нежелательных явлений (НЯ) между омализумабом и плацебо (относительный риск (ОР) 1,06; 95% ДИ 0,94–1,19; I² = 55%) (табл. 5) [92, 93, 97–99].

Эти данные были подтверждены в более позднем метаанализе 2021 г.: применение омализумаба привело к снижению по шкале ежедневной оценки тяжести назальных симптомов (DNSSS) в среднем на 0,41 балла

● **Таблица 5.** Исследования эффективности омализумаба у пациентов с аллергическим ринитом
 ● **Table 5.** Clinical trials of omalizumab effectiveness in patients with allergic rhinitis

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Заболевания	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
P.Chervinsky et al. [92]	2003	РКИ, 16 недель	КАР	n = 289, 12–70 лет	↓ DNSSS; ↓ использования АГП для облегчения симптомов; ↑ качества жизни (RQoL)	Не оценивались
A.M. Vignola et al. [93]	2004	РКИ, 28 недель	ТБА + ПАР	n = 405, 12–75 лет	↓ обострений БА: 18,2 vs 25,5%; ↑ качества жизни (увеличение ≥ 1 балла в двух опросниках AQLQ, RQLQ): 57,7 vs 40,6%; ↑ контроля над БА и АР; хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов по ТБА: 65,6 vs 53,1%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей по ТБА: 59,3 vs 41,3%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов по АР: 60,8 vs 36,2%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей по АР: 54,5 vs 26,5%	НЯ: 78,5 vs 68,9% (назофарингит, головная боль, грипп, синусит); СНЯ: 6,2 vs 9,2%
M.V. Kopp et al. [93]	2009	РКИ, 18 недель	САР + БА (поллиноз)	n = 140, 11–46 лет	Сравнение омализумаба + АСИТ vs плацебо + АСИТ; ↓ уменьшение симптомов поллиноза на 39%, ↑ контроля (ACQ), ↑ качества жизни (AQLQ) по сравнению с моно-терапией АСИТ; хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов: 78,5 vs 46,1%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей: 75,0 vs 36,9%	НЯ: 51,4 vs 54,3% (местные реакции, назофарингит, головная боль, синусит)
S. Tsabouri et al. [97]	2014	Метаанализ 11 РКИ	САР, ПАР, БА + ПАР, БА + САР	n = 2870	DNSSS: стандартизированная средняя разница –0,67 (95% ДИ –1,3...–0,31; P < 0,0001; I ² = 92%); шкала ежедневного использования неотложной назальной терапии: стандартизированная средняя разница –0,22 (95% ДИ –0,39...–0,05; P = 0,01; I ² = 58%)	Суммарный ОР 1,07 (95% ДИ 0,99–1,15; P = 0,09; I ² = 55%) общие расстройства и местные реакции (в основном эритема в месте инъекции), расстройства нервной системы (в основном головная боль) и нарушения дыхания (в основном кашель)
S. Tsabouri et al. [98]	2021	Метаанализ 12 РКИ	САР, ПАР, БА + ПАР, БА + САР	n = 3211	DNSSS: стандартизированная средняя разница –0,41 (95% ДИ –0,61...–0,22; P < 0,001; I ² = 93,2%); DOSSS: –0,30 (95% ДИ –0,50...–0,09; P = 0,004; I ² = 86,2%); шкала ежедневного использования неотложной назальной терапии: стандартизированная средняя разница –0,11 (95% ДИ –0,16...–0,05; P < 0,01; I ² = 62,9%); RQoL: стандартизированная средняя разница –0,45 (95% ДИ –0,57...–0,34; P < 0,001; I ² = 0%)	Суммарный ОР 1,03 (95% ДИ 0,93–1,14; P = 0,618; I ² = 43,3%)

Примечание. АГП – антигистаминные препараты; АР – аллергический ринит; АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; БА – бронхиальная астма; ДИ – доверительный интервал; КАР – круглогодичный аллергический ринит; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПАР – полипозный аллергический ринит; РКИ – рандомизированные клинические исследования; САР – сезонный аллергический ринит; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ACQ – Asthma Control Questionnaire; ACT – Asthma Control Test; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; DNSSS – Daily Nasal Symptom Severity Score; DOSSS – Daily Ocular Symptom Severity Score; RQoL – Rhinoconjunctivitis-specific Quality of Life, RQLQ – Rhinoconjunctivitis Quality of Life.

и на 0,45 балла – по опроснику для оценки качества жизни (RQoL). Также наблюдалось уменьшение потребности в антигистаминных препаратах экстренной помощи по суммарной стандартизированной средней разнице в –0,21 с большой гетерогенностью. Статистически значимой разницы в частоте возникновения НЯ между омализумабом и плацебо не наблюдалось [98].

O. Pfaar et al. в систематическом обзоре продемонстрировали эффективность и безопасность использования омализумаба при лечении АР с точки зрения контроля симптомов, качества жизни и лечения сопутствующих заболеваний [89].

ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ С ПОЛИПАМИ НОСА: ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХРСсПН, также называемый полипозным риносинуситом, является тяжелой формой ХРС. Он часто ассоциирован с астмой позднего начала, характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни, обусловленным состоянием здоровья и существенной экономической нагрузкой [25, 100–103].

Несмотря на лечение с помощью ИнГКС или системных ГКС (СГКС), доксициклина или функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух, у многих

пациентов с ХРСсПН симптомы все равно плохо поддаются контролю [100]. Выявлено, что уровень IgE может значительно повышаться в слизистой оболочке дыхательных путей независимо от уровня IgE в сыворотке и атопического статуса. Антитела, образуемые местно, судя по всему, регулируют хроническое воспаление, активируя воспалительные клетки 2-го типа. E. de Schryver et al. подчеркивают важность местного IgE у пациентов с АР и ХРСсПН [104].

Пилотное исследование эффективности омализумаба у пациентов с ХРСсПН и ТБА, проведенное с января 2007 г. по октябрь 2008 г., показало значительное снижение общей оценки полипов носа при эндоскопии TPS (Total nasal endoscopic Polyp Scores): $-2,67$, $p = 0,001$, что было подтверждено с помощью компьютерной томографии. Омализумаб показал благоприятное влияние на симптомы со стороны дыхательных путей (заложенность носа, передняя ринорея, потеря обоняния, хрипы и одышка) и качество жизни независимо от наличия аллергии [105].

Одобрение FDA омализумаба для лечения ХРСсПН основано на результатах РКИ III фазы POLYP-1 ($n = 138$) и POLYP-2 ($n = 127$), в которых участвовали 82 центра из стран Европы и Северной Америки. Оба исследования показали, что у взрослых пациентов с полипами носа, которые имели неадекватный ответ на ИнГКС и получали омализумаб, по сравнению с пациентами в группе плацебо на 24-й неделе наблюдалось статистически значимое снижение баллов по шкале NPS (Nasal Polyp Score): $-1,08$ vs $0,06$ – для POLYP-1, $-0,90$ vs $-0,31$ – для POLYP-2 и по шкале NCS (Nasal Congestion Score): $-0,89$ vs $-0,35$ – для POLYP-1, $-0,70$ vs $-0,20$ – для POLYP-2, статистически значимое снижение баллов по опроснику SNOT-22: $-24,7$ и $-21,6$ балла в первом и втором РКИ соответственно и улучшение обоняния по шкале UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test). Коморбидные

пациенты (ХРСсПН + ТБА), получавшие омализумаб, примерно в 4 раза чаще имели возможность улучшить качество жизни (по опроснику AQLQ повышение на 0,5 балла и более) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Большая доля пациентов, получавших омализумаб по сравнению с плацебо, сообщала о снижении потребности в хирургическом вмешательстве к 24-й неделе ($18,8$ vs $3,1\%$ в POLYP-1 и $16,9$ vs $3,2\%$ в POLYP-2 соответственно) [106]. В открытой фазе исследований POLYP-1 и POLYP-2 у пациентов, продолжавших лечение омализумабом, наблюдалось дальнейшее улучшение показателей (NPS, NCS, SNOT-22, UPSIT). У пациентов, которые перешли с плацебо на омализумаб, наблюдалась динамика показателей, аналогичная результатам основных исследований. После отмены омализумаба показатели постепенно ухудшались в течение 24 нед. наблюдения, но все же были лучше исходных уровней до лечения (табл. 6) [105–108].

В 2023 г. В. Barroso et al. опубликовали данные ретроспективного наблюдательного исследования, в котором оценивали влияние таргетных препаратов (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, реслизумаб) на обоняние у пациентов с ТБА и ХРСсПН. В когорте из 545 пациентов с ТБА у 225 (41,3%) наблюдался сопутствующий ХРСсПН. Обоняние улучшилось после лечения всеми четырьмя моноклональными антителами (омализумаб – 35,8%, меполизумаб – 35,4%, реслизумаб – 35,7% и бенрализумаб – 39,1%) без различий между группами. Обоняние с большей вероятностью улучшалось у пациентов с атопией, более частым применением СГКС коротким курсом и большим размером полипов. Доля пациентов, у которых улучшилось обоняние, была одинаковой в группах как с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам (37%), так и без нее (35,7%) [108].

● **Таблица 6.** Исследования эффективности омализумаба у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами носа

● **Table 6.** Clinical trials of omalizumab effectiveness in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Заболевания	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
P. Gevaert et al. [105]	2013	РКИ, 16 недель	ХРСсПН + БА	$n = 24$, > 18 лет	↓ TPS ($-2,67$ vs $-0,12$); ↑ КТ картины (Lund-Mackay score); ↓ обструкции, передней ринореи, одышки, ↑ обоняния; ↑ качества жизни (SF-36, AQLQ)	Простуда была чаще в группе омализумаба. Остальные НЯ в обеих группах: головная боль, обструкция носа, одышка, отит
P. Gevaert et al. [106]	2020	Два РКИ: POLYP-1, POLYP-2, 24 недели	ХРСсПН	$n = 265$, $18-75$ лет	↓ баллов NPS, NCS, SNOT-22, ↑ обоняния (UPSIT), ↑ качества жизни (AQLQ), ↓ хирургических вмешательств	НЯ: 50,4 vs 58,5%; СНЯ: 2,2 vs 1,5%
P. Gevaert et al. [107]	2022	Открытая фаза POLYP-1, POLYP-2, 28 недель лечения, 24 недели наблюдения после отмены	ХРСсПН	$n = 249$, $18-75$ лет	Положительная динамика показателей (NPS, NCS, SNOT-22, TNSS, UPSIT, AQLQ) во время фазы лечения с последующим ухудшением после отмены препарата	НЯ: 43,5 vs 49,6%; (назофарингит, обострение БА); СНЯ: 2,4 vs 4,8%
B. Barroso et al. [108]	2023	Ретроспективное наблюдательное в реальной клинической практике	ТБА + ХРСсПН	$n = 24$, ≥ 18 лет	↑ обоняния, ОФВ ₁ , АСТ; ↓ обострений БА, эозинофилов крови, размеров полипов, СГКС, хирургических вмешательств	Не оценивались

Примечание. БА – бронхиальная астма; КТ – компьютерная томография; НЯ – нежелательные явления; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; РКИ – рандомизированные клинические исследования; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; NCS – Nasal Congestion Score; NPS – Nasal Polyp Score; SF-36 – Short Form (36) Health Survey; SNOT-22 – Sino-Nasal Outcome Test; TNSS – Total Nasal Symptoms Score; TPS – Total nasal endoscopic Polyp Scores; UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test.

БЕЗОПАСНОСТЬ

В систематическом обзоре, проведенном для рекомендаций EAACI (European Academy of Allergy & Clinical Immunology) по биологической терапии, выявлены НЯ, связанные с омализумабом, в 7 РКИ [54, 56, 57, 64, 99, 109–112]. Омализумаб показал увеличение числа НЯ по сравнению со стандартным лечением: ОР 1,27, 95% ДИ 0,93–1,72, умеренная достоверность доказательств [110].

В РКИ частота развития НЯ у пациентов, получавших омализумаб, сопоставима с таковой в группе плацебо. Из НЯ наиболее частыми (1–10%) были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли [54, 57–61]. Среди серьезных НЯ встречаются анафилактические реакции (0,09–0,2%) в течение 2 ч после введения препарата и на первые 3 инъекции, что требует прекращения лечения [89, 113]. В исследовании «случай – контроль» показано, что анафилаксия в анамнезе и пищевая аллергия могут быть факторами риска анафилаксии на омализумаб [89, 114]. В целом анафилактические реакции были редкими в клинических исследованиях [74, 89]. Встречались данные о риске развития онкологических заболеваний на фоне приема омализумаба. Но проведенное A. Long et al. исследование показало отсутствие повышенного риска появления злокачественных новообразований у пациентов, получавших омализумаб [67].

В исследованиях из реальной клинической практики новых НЯ зарегистрировано не было. K.M. MacDonald et al. в систематическом обзоре 42 исследований приводят данные, что частота НЯ любого уровня серьезности и тяжести и независимо от продолжительности наблюдения составила 26,8% (от 0 до 55,6% по данным 20 исследований 5877 пациентов). Оценка частоты серьезных НЯ независимо от продолжительности наблюдения составила 12,6% (от 0 до 23,9% по данным 17 исследований 6289 пациентов) [86].

В исследовании эффективности омализумаба у пациентов с АР общий профиль безопасности был сопоставим для омализумаба и плацебо. В группе, принимавшей омализумаб, новых или неожиданных сигналов безопасности выявлено не было. Назофарингит (9,3 vs 4,6%), фарингит (4,3 vs 2,9%) и грипп (2,5 vs 4,6%) были наиболее распространенными НЯ, отмеченными в группах как омализумаба, так и плацебо. Три НЯ, сообщенные от двух субъектов (один – с новообразованиями яичек, другой – с острым синуситом и средним отитом) привели к прекращению приема исследуемого препарата [96].

Наиболее частыми НЯ, наблюдаемыми при применении омализумаба в исследованиях POLYP-1 и POLYP-2, были головная боль, реакции в месте инъекции, артралгия, головокружение и боль в верхней части живота. Большинство НЯ в обоих исследованиях были от легкой до умеренной степени выраженности. Статистически значимых различий в частоте НЯ между исследуемой группой и группой плацебо не зарегистрировано [106].

Источник drug.com сообщает, что наиболее серьезными побочными реакциями, встречающимися в клинических исследованиях оригинального препарата

омализумаб, являются злокачественные новообразования (0,5% в препарате против 0,2% в плацебо) и анафилаксия (менее 0,1% в препарате). Разница в развитии злокачественных новообразований между группами, принимавшими омализумаб и плацебо, не была статистически значимой. Наиболее частыми НЯ были реакции в месте инъекции – 45%, вирусные инфекции – 23%, инфекции верхних дыхательных путей – 20%, синусит – 16%, головная боль – 15% и фарингит – 11%. Эти явления наблюдались с одинаковой частотой у пациентов, получавших омализумаб, и у пациентов контрольной группы.

Накопленный опыт применения омализумаба в клинических исследованиях превышает 16 000 пациенто-лет, а в реальной клинической практике превышает 1,3 млн пациенто-лет [115], что позволяет считать омализумаб препаратом с самой доказанной эффективностью и безопасностью среди таргетных препаратов для лечения Т2-воспалительных заболеваний, в том числе их комбинаций.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1: КОМБИНАЦИЯ АТОПИЧЕСКОЙ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С ПОЛИПАМИ НОСА И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Пациентка Б., 32 года, воспитатель в детском саду. Рост 172 см, масса тела 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) 24,33 кг/м². Атопическим дерматитом страдает с первых месяцев жизни, ремиссия достигнута к 20 годам. В настоящее время изредка беспокоят проявления экземы кистей, которые купирует с помощью ГКС-содержащих мазей. С возраста 3 лет отмечала ринорею, чихания, зуд глаз, слезотечение при контакте с домашней пылью, сухим кормом для рыб, сезонно во время тополиного пуха, при употреблении ягод (малина). В детстве обследована у аллерголога. Со слов пациентки, выявлялась положительная реакция при проведении кожных проб с бытовыми аллергенами. Получала антигистаминные препараты *per os*, сосудосуживающие капли в нос. О применении ИнГКС в детстве не помнит. АСИТ не проводилась. С 2015 г. из назальных симптомов стала преобладать заложенность носа, частичная, а затем и полная anosmia. В 2016 г. выявлены полипы полости носа, проведена полипотомия. В 2019 г. к моменту начала таргетной терапии у пациентки наблюдался рецидив полипоза носа с практически полной обструкцией носа и anosmia на фоне приема мометазона фуората 50 мкг по 2 инсуффляции в каждый носовой ход 2 р/сут, монтелукаста 10 мг/сут *per os*, лоратадина 10 мг/сут *per os* ежедневно с потребностью в деконгестантах. В дошкольном и младшем школьном возрасте были эпизоды бронхообструктивного синдрома на фоне острой респираторной вирусной инфекции, далее до 20 лет одышка и приступы удушья не беспокоили. С 20 лет стала отмечать одышку при физической нагрузке, но не обследовалась. Диагноз БА установлен в 25 лет пульмонологом; назначена базисная ингаляционная терапия. В течение следующих лет наблюдалось постепенное утяжеление течения астмы.

На момент обращения для назначения таргетной терапии получала будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 р/сут на постоянной основе с дополнительным приемом при приступах удушья (до 8 дополнительных доз в сутки), монтелукаст 10 мг/сут на ночь. На этом фоне ежемесячно беспокоили тяжелые приступы удушья с потребностью вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП) (12 раз за год); от госпитализаций отказывалась. Обострения купировала приемом СГКС (преднизолон 25–30 мг/сут *per os* 5–7 дней в месяц), увеличением объема ингаляционной терапии (добавляла ингаляции фенотерола / ипратропия бромид и будесонида через небулайзер). Наследственность по астме, атопии не отягощена. Дома животных нет. Пациентка никогда не курила, пассивному воздействию табачного дыма не подвергалась. Профессиональных вредностей не имела. Направлена на консультацию главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога Минздрава Свердловской области для решения вопроса о назначении иммунобиологической терапии. С учетом клинической картины атопического марша, наличия у пациентки клинически значимых реакций при контакте с аллергенами и подтверждения сенсibilизации кожными аллергопробами установлен диагноз «аллергическая БА, тяжелое течение, неконтролируемая, 5-я ступень терапии; персистирующий АР средней степени тяжести; ХРС, полипотомия от 2016 г., рецидив; атопический дерматит, ремиссия; бытовая сенсibilизация».

С учетом аллергического фенотипа заболевания, уровня общего IgE 130,8 МЕ/мл, массы тела 70 кг пациентке назначен омализумаб 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

За первые 4 мес. терапии у пациентки снизилась потребность в препаратах неотложной помощи с 8 раз в день до 1 раза в неделю, увеличился ОФВ₁ с 59 до 82%. В целом улучшился контроль над БА (исходно в АСТ-тесте было 15 баллов, через 4 мес. – 24). За 4 мес. терапии омализумабом у пациентки было 1 обострение, которое потребовало вызова СМП, но купировалось без применения СГКС с использованием небулайзерной терапии. Со стороны назальной патологии отмечалось уменьшение обструкции носа, ринореи, что подтверждается снижением баллов по опроснику SNOT-22 и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Потребность в деконгестантах снизилась с 6 до 2–3 р/сут. Базисная терапия БА осталась прежней (средние дозы ИГКС + ДДБА + монтелукаст), дозу ИГКС снизили до 200 мкг/сут.

При продолжении терапии до 12 мес. продолжало улучшаться состояние: ОФВ₁ повысился до 98%, обострений БА, вызовов СМП и применения СГКС больше не было. Удалось снизить объем базисной терапии за счет отмены монтелукаста. Ингаляционная терапия осталась прежней – комбинация средних доз ИГКС с ДДБА. Пациентка отмечала значительное улучшение качества жизни (AQLQ: исходно 5,43 балла, через год терапии – 6,69 балла). Сохранялась положительная динамика по назальным симптомам – количество баллов по опроснику SNOT-22 через 1 год от начала терапии составило 19, что

соответствует легким проявлениям хронических воспалительных заболеваний носа; снижение баллов по ВАШ составило 5 единиц (с 9 баллов исходно до 4 баллов на 12-м месяце). К сожалению, обоняние не восстановилось. Полипы, по визуальной оценке оториноларинголога, незначительно уменьшились. Пациентка оставалась на терапии ИГКС мометазоном в дозе 200 мкг/сут. Потребность в сосудосуживающих местных препаратах снизилась до 6 доз в неделю. Доза пероральных АГП 2-го поколения также была уменьшена с ежедневного приема 10 мг лоратадина до 1–2 таблеток в месяц. Уровень эозинофилов периферической крови увеличился с 490 до 590 кл/мкл за год терапии омализумабом. НЯ у данной пациентки не зарегистрировано.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2: КОМБИНАЦИЯ АТОПИЧЕСКОЙ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Пациентка Г., 38 лет, консультант по грудному вскармливанию. Рост 173 см, масса тела 55 кг, ИМТ 18,38 кг/м². С 3 лет страдала бронхитами с астмоидным компонентом. С 5 лет появились ринорея, чихания, заложенность носа. Диагноз БА и АР установлен в 7 лет. Тогда же проведены кожные аллерготесты с ингаляционными и пищевыми аллергенами, выявлена клинически значимая на тот момент сенсibilизация к животным (кошка, собака), пыльце деревьев, пище (рыба, курица). На момент назначения таргетной терапии пациентка отрицала реакции на животных (дома – шиншилла, кот; периодически контакт с животными в квартирах клиентов) и на пыление растений, сохранялись реакции при употреблении рыбы и курицы; стала отмечать реакции на арбуз, виноград, картофель, грибы в виде крапивницы и усиления назальных симптомов. Несмотря на отсутствие клинических реакций при контакте с животными во взрослом возрасте, у пациентки выявился очень высокий уровень специфических IgE к эпителию кошки (81,1 МЕ/мл) и собаки (73,2 МЕ/мл). Пациентка отрицала курение, профессиональные вредности. Наследственность по астме отягощена – у сестры БА с дебютом в 49 лет. У пациентки с 30-летнего возраста стало отмечаться тяжелое течение БА. В последние годы перед назначением таргетной терапии пациентка получала флутиказон/сальметерол 1000/100 мкг/сут, монтелукаст 10 мг/сут *per os*, мометазона фураат 200 мкг/сут. На фоне базисной терапии сохранялась потребность в короткодействующих бронхолитиках до 4 р/нед, 2 обострения в год с потребностью в СГКС (метилпреднизолон 24 мг/сут 6–7 дней).

Пациентка была направлена на консультацию главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога Минздрава Свердловской области для решения вопроса о назначении иммунобиологической терапии. С учетом раннего дебюта астмы, наличия у пациентки клинически значимых реакций при контакте с аллергенами и подтверждения сенсibilизации кожными аллергопробами и специфическими IgE установлен диагноз «аллергическая БА, тяжелое течение, неконтролируемая, 5-я ступень

терапии; персистирующий АР средней степени тяжести; сенситизация к бытовым и пищевым аллергенам».

Принимая во внимание аллергический фенотип заболевания, уровень общего IgE 595 МЕ/мл, массу тела 55 кг, пациентке было назначен омализумаб 600 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

За первые 4 мес. терапии пациентка отметила незначительное снижение частоты приступов удушья, БА оставалась неконтролируемой. Но к 12-му месяцу терапии прекратились приступы удушья и исчезла потребность в препаратах неотложной помощи, АСТ достиг максимального значения. Также удалось отменить монтелукаст и снизить дозу ИГКС вдвое. За год таргетной терапии у пациентки не было обострений, вызовов СМП и госпитализаций; она не применяла СГКС. Значительно повысилось качество жизни (по AQLQ с 2,47 до 6,94 балла). В отличие от первого клинического случая, наблюдалась более скромная динамика ОФВ₁ (с 48 до 58%), хотя индекс Тиффно через 1 год терапии превысил 70%. Уровень эозинофилов периферической крови за год терапии снизился с 378 до 134 кл/мкл. Динамика назальных симптомов у пациентки была более быстрой и выраженной, чем динамика бронхиальных симптомов: уже на 4-й месяц терапии пациентка смогла снизить дозу ИГКС в 2 раза и отменить прием антигистаминного препарата *per os*. Согласно опроснику SNOT-22, исходные симптомы АР средней степени тяжести к 12-му месяцу терапии омализумабом практически не беспокоили. НЯ у пациентки не было зарегистрировано.

Наши клинические наблюдения полностью соответствуют данным клинических исследований. Была

продемонстрирована существенная эффективность омализумаба у коморбидных пациентов, что позволило повысить качество их жизни и уменьшить клинические проявления заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей на фоне прекращения приема СГКС и уменьшения объема базисной терапии. Также снизилось использование ресурсов здравоохранения (вызовы СМП и госпитализации), связанных с обострениями аллергической ТБА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленный за четверть века опыт анти-IgE-терапии оригинальным препаратом омализумаб Т2-воспалительных заболеваний дыхательных путей свидетельствует о его высокой эффективности у пациентов с аллергическим фенотипом БА, в том числе с тяжелым течением, в сочетании с АР и (или) ХРСсПН. При этом отмечается хорошая переносимость препарата с минимальным числом НЯ, не отличающихся от плацебо. Применение таргетной терапии омализумабом у коморбидных больных аллергической ТБА сопровождается существенным снижением ГКС-нагрузки на пациентов и уменьшением использования ресурсов здравоохранения. Увеличение распространенности атопического фенотипа БА и АР делает омализумаб еще более востребованным препаратом таргетной терапии Т2-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. 

Поступила / Received 28.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023

Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

- Corren J, Togias A, Bousquet J (eds.). *Upper and Lower Respiratory Disease*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2003. 552 p. Available at: https://www.aipro.info/wp/wp-content/uploads/2017/08/UPPER_LOWER_RESDPIRATORY.pdf.
- Giavina-Bianchi P, Pun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100. <https://doi.org/10.2147/jaa.s81541>.
- Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018;73(5):993–1002. <https://doi.org/10.1111/all.13373>.
- Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139–1151. <https://doi.org/10.1111/cea.12780>.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, La Rosa M, Salpietro C, Marseglia GL. Recent developments in United airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(4):171–177. <https://doi.org/10.4168/aaair.2012.4.4.171>.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleeker ER et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–938. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, 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>.
- Чучалин АГ, Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Мизерницкий ЮЛ, Ревякина ВА. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. <https://doi.org/10.1002/alf.22073>.
- Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology*. 2019;57(1):43–48. <https://doi.org/10.4193/Rhin18.061>.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–764. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>.
- Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Курбачёва ОМ, Bachert C, Hellings PW и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):7–22. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
- Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, Kurbacheva OM, Bachert C, Hellings PW et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
- Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/261_1.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943–948. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>.
- Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100069>.

18. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, Zuberbier T. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.027>.
19. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislumovska J, Bockelbrink A et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216–1223. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x>.
20. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017;72(2):274–281. <https://doi.org/10.1111/all.13042>.
21. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70(5):535–539. <https://doi.org/10.1111/all.12577>.
22. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50(2):129–138. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.256>.
23. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
24. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Anari S, Kara N et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res*. 2018;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0823-y>.
25. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort): a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019;57(1):32–42. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.255>.
26. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449–1456.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>.
27. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53. <https://doi.org/10.2147/JAA.S86251>.
28. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(4):205–208. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3613>.
29. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–1321. <https://doi.org/10.1183/15993003.00779-2015>.
30. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(4):373–377. <https://doi.org/10.1002/alf.21674>.
31. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>.
32. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019;46:101301. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101301>.
33. Damask CC, Ryan MW, Casale TB, Castro M, Franzese CB, Lee SE et al. Targeted Molecular Therapies in Allergy and Rhinology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(Suppl. 1):S1–S21. <https://doi.org/10.1177/0194599820965233>.
34. Bagnasco D, Testino E, Nicola S, Mellissari L, Russo M, Canevari RF et al. Specific Therapy for T2 Asthma. *J Pers Med*. 2022;12(4):593. <https://doi.org/10.3390/jpm12040593>.
35. Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Airway Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):8. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0581-6>.
36. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300–310.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.038>.
37. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O'Byrne PM et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):75–86.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.037>.
38. Halim TY, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):425–435. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.011>.
39. Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity*. 2014;41(2):283–295. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.016>.
40. Nordengrün M, Michalik S, Völker U, Bröker BM, Gómez-Gascón L. The quest for bacterial allergens. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(6):738–750. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.04.003>.
41. Schmidt F, Meyer T, Sundaramoorthy N, Michalik S, Surmann K, Depke M et al. Characterization of human and *Staphylococcus aureus* proteins in respiratory mucosa by in vivo- and immunoproteomics. *J Proteomics*. 2017;155:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2017.01.008>.
42. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981–983. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.013>.
43. Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis – and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(2):87–98. <https://doi.org/10.1159/000155739>.
44. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM 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;131(6):1479–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.036>.
45. Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(11):1426–1435. <https://doi.org/10.1111/cea.12963>.
46. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017;124:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.01.008>.
47. Boushey HA Jr. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl. 2):S77–83. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116434>.
48. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):101–106. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0173-4>.
49. Johansson SG, Haahtela T, O'Byrne PM. Omalizumab and the immune system: an overview of preclinical and clinical data. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(2):132–138. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61928-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61928-X).
50. Sutton BJ, Gould HJ. The human IgE network. *Nature*. 1993;366(6454):421–428. <https://doi.org/10.1038/366421a0>.
51. Heusser C, Jardieu P. Therapeutic potential of anti-IgE antibodies. *Curr Opin Immunol*. 1997;9(6):805–813. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(97\)80182-3](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(97)80182-3).
52. Davies AM, Allan EG, Keeble AH, Delgado J, Cossins BP, Mitropoulou AN et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem*. 2017;292(24):9975–9987. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.776476>.
53. Емельянов АВ, Ильина НИ, Карнеева ОВ, Карпищенко СА, Ким ИА, Курбачева ОМ и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
54. Emelyanov AV, Ilina NI, Karneeva OV, Karpishchenko SA, Kim IA, Kurbacheva OM et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(3):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
55. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–316. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>.
56. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–678. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x>.
57. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009;14(8):1156–1165. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01633.x>.
58. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701–708. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00533.x>.
59. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632–638. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x>.
60. Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(1):73–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00278102>.
61. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184–190. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117880>.
62. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254–261. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00092101>.

62. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):87–90. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.49>.
63. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):278–284. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.54>.
64. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):E36. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.e36>.
65. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?: Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013;143(2):398–405. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1372>.
66. Eisner MD, Zazzali JL, Miller MK, Bradley MS, Schatz M. Longitudinal changes in asthma control with omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS Study. *J Asthma*. 2012;49(6):642–648. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.690477>.
67. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560–567.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.007>.
68. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*. 2009;103(11):1725–1731. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.002>.
69. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010;104(10):1410–1416. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.013>.
70. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633–1642. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.014>.
71. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, Niven R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529–536. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.790419>.
72. Schumann C, Kropf C, Wilmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012;6(4):215–227. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2011.00263.x>.
73. Vennema Mdel C, Pérez De Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry – some new approaches. *J Asthma*. 2012;49(4):416–422. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.668255>.
74. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpERience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141–1151. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.017>.
75. Sposato B, Scalese M, Latorre M, Scichilone N, Matucci A, Milanese M et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. *Respir Med*. 2016;119:141–149. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.005>.
76. Bhutani M, Yang WH, Hébert J, de Takacs F, Stril JL. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX Observational study. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183869>.
77. Lee JH, Lee HY, Jung CG, Ban GY, Shin YS, Ye YM et al. Therapeutic Effect of Omalizumab in Severe Asthma: A Real-World Study in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(2):121–130. <https://doi.org/10.4168/aa.2018.10.2.121>.
78. Pilon D, Kavati A, Ortiz B, Paknis B, Vegesna A, Schiffman B et al. Asthma control, lung function, symptoms, and corticosteroid sparing after omalizumab initiation in patients with allergic asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):127–135. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4111>.
79. Papaioannou AI, Mplizou M, Porpodis K, Fouka E, Zervas E, Samitas K et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with allergic asthma: A real-life study. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(3):235–242. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210014>.
80. Torres-Duque CA, Ocampo-Gómez J, Castillo MM, Cano-Rosales D, Giraldo-Montoya Á, Rodríguez F et al. Real-world effectiveness of omalizumab for severe allergic asthma treatment in Colombia. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):447. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02246-x>.
81. Su N, Zhi L, Liu F, Wang Y, Zhang Q, Liu X et al. Real-World Safety and Effectiveness of Omalizumab in Moderate to Severe Allergic Asthma Patients in China: A Post-Authorization Study. *J Asthma Allergy*. 2023;16:625–636. <https://doi.org/10.2147/JAA.S406628>.
82. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1701782. <https://doi.org/10.1183/13993003.01782-2017>.
83. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1362–1370.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.002>.
84. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, Zucchi L. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):368–372. <https://doi.org/10.4168/aa.2017.9.4.368>.
85. Faulkner KM, MacDonald K, Abraham I, Alhossan A, Lee CS. "Real-world" effectiveness of omalizumab in adults with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(1):73–83. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1856658>.
86. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553–569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.
87. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, Nissen F. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–2714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>.
88. Hanania NA, Niven R, Chanez P, Antoine D, Pfister P, Garcia Conde L, Jaumont X. Long-term effectiveness and safety of omalizumab in pediatric and adult patients with moderate-to-severe inadequately controlled allergic asthma. *World Allergy Organ J*. 2022;15(10):100695. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100695>.
89. Pfaar O, Gehrt F, Li H, Rudhart SA, Nastev A, Stuck BA, Hoch S. Anti-IgE: A treatment option in allergic rhinitis? *Allergol Select*. 2021;5:119–127. <https://doi.org/10.5414/ALX02205E>.
90. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):110–121. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70202-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70202-1).
91. Racine-Poon A, Botta L, Chang TW, Davis FM, Gygyax D, Liou RS et al. Efficacy, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of CGP 51901, an anti-immunoglobulin E chimeric monoclonal antibody, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(6):675–690. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90087-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90087-4).
92. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):160–167. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62171-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62171-0).
93. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):271–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x>.
94. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2006;55(4):379–386. <https://doi.org/10.2332/allergolint.55.379>.
95. Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(3):239–245. <https://doi.org/10.1159/000199719>.
96. Okubo K, Okano M, Sato N, Tamaki Y, Suzuki H, Uddin A, Fogel R. Add-On Omalizumab for Inadequately Controlled Severe Pollinosis Despite Standard-of-Care: A Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3130–3140.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.068>.
97. Tsaouri S, Tseretopoulou X, Pifitis K, Ntzani EE. 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;2(3):332–340.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.001>.
98. Tsaouri S, Ntritos G, Koskeridis F, Evangelou E, Olsson P, Kostikas K. Omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2021;59(6):501–510. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.159>.
99. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709–717. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x>.
100. Bachert C, Gevaert E. Advances in rhinitis and rhinosinusitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1277–1283. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.008>.
101. Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Wilson J, Clark A, Robertson A et al. A cross sectional analysis of a case-control study about quality of life in CRS in the UK; a comparison between CRS subtypes. *Rhinology*. 2016;54(4):311–315. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.361>.
102. Hoehle LP, Phillips KM, Bergmark RW, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Symptoms of chronic rhinosinusitis differentially impact general health-related quality of life. *Rhinology*. 2016;54(4):316–322. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.211>.

103. Naclerio R, Lockey R. Sinusoidal Disease: An Underappreciated Entity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1567–1568. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.064>.
104. De Schryver E, Devuyt L, Derycke L, Dullaers M, Van Zele T, Bachert C, Gevaert P. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(4):321–331. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.4.321>.
105. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruysck N, Bauters W et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.
106. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595–605. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032>.
107. Gevaert P, Saenz R, Corren J, Han JK, Mullol J, Lee SE et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):957–965.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.045>.
108. Barroso B, Valverde-Monge M, Alodid I, Olaguibel JM, Rial MJ, Quirce S et al. Improvement in Olfaction in Patients With CRSwNP and Severe Asthma Taking Anti-IgE and Anti-IL-5 Biologics: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33(1):37–44. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0812>.
109. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1043–1057. <https://doi.org/10.1111/all.14235>.
110. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):154–159. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62170-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62170-9).
111. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49(2):144–152. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.648296>.
112. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, Cooper PJ. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(2):197–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x>.
113. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, Schwartz L. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):210–212. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.010>.
114. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):913–915.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.030>.
115. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Написание текста – В.В. Наумова, А.А. Штанова, Д.А. Степина
 Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Д.В. Киселева
 Обзор литературы – В.В. Наумова, Д.В. Киселева, А.А. Штанова, Д.А. Степина
 Перевод на английский язык – В.В. Наумова
 Анализ материала – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Редактирование – Е.К. Бельтюков
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Text development – Veronika V. Naumova, Aleksandra A. Shtanova, Daria A. Stepina
 Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Darina V. Kiseleva
 Literature review – Veronika V. Naumova, Darina V. Kiseleva, Aleksandra A. Shtanova, Daria A. Stepina
 Translation into English – Veronika V. Naumova
 Material analysis – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Editing – Evgeny K. Beltyukov
 Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov

Информация об авторах:

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; nika.naumova@gmail.com
Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; asthma@mail.ru
Киселева Дарина Викторовна, ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; darinakiseljova@mail.ru
Штанова Александра Александровна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; alekshtanova@gmail.com
Степина Дарья Артемовна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; d.stepina37@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant 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
Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, 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
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
Aleksandra A. Shtanova, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; alekshtanova@gmail.com
Daria A. Stepina, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; d.stepina37@gmail.com