

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита

К.С. Павлова, Д.С. Куличенко, О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева, Н.И. Ильина

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, пациентам с тяжёлым персистирующим течением аллергического ринита и/или тяжёлым обострением и при неэффективности фармакотерапии 3-й линии (антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, назальные кортикостероиды) рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении омализумаба, при этом нет практических рекомендаций по схемам и продолжительности терапии омализумабом при тяжёлом обострении сезонного аллергического ринита.

Цель — проведение терапии омализумабом пациентам с тяжёлым обострением аллергического ринита в сезон цветения причинно-значимых аллергенов для оценки эффективности, определения оптимального режима и продолжительности лечения.

Материалы и методы. В открытое наблюдательное несравнительное проспективное одноцентровое исследование были отобраны 10 взрослых пациентов с тяжёлым обострением сезонного аллергического ринита, вызванного пыльцой берёзы. Все они получали 3-ю линию терапии в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями и имели неполный контроль либо его отсутствие: TNSS (общая оценка назальных симптомов) ≥ 2 . Всем пациентам был назначен омализумаб, при этом доза и режим введения препарата подобраны в соответствии с инструкцией и учётом общего уровня IgE и веса пациента. Все пациенты ежедневно заполняли дневники выраженности симптомов и потребности в симптоматической терапии. В качестве первичной конечной точки выбрано уменьшение среднего балла комбинированной шкалы симптомов и медикаментов (Combined Medical and Symptom Score, CMSS).

Результаты. Дополнительное назначение омализумаба к ранее проводимой терапии позволило улучшить контроль над симптомами аллергического ринита у всех пациентов и уменьшить объём фармакотерапии (Δ TNSS 1,8 [95% ДИ 1,56–2,04]; $p < 0,001$, и Δ CMSS 2,12 [95% ДИ 1,74–2,5]; $p < 0,001$, к седьмому дню от первого введения омализумаба; Δ TNSS 2,53 [95% ДИ 2,05–3,01]; $p < 0,0001$, и Δ CMSS 5,22 [95% ДИ 4,74–5,7]; $p < 0,001$, к 4-й нед соответственно). Отмечено, что реализация эффекта омализумаба происходит в течение некоторого времени (от 3 до 7 дней). Поскольку в нашем исследовании продолжительность сезона не превышала 1 мес, нам удалось достичь полного контроля аллергического ринита у всех пациентов с помощью терапии омализумабом с небольшой (1–2) кратностью инъекций. Во время исследования никаких побочных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. Назначение омализумаба пациентам с тяжёлым обострением аллергического ринита позволяет достичь полного контроля над симптомами заболевания. Учитывая механизм действия, омализумаб следует вводить по крайней мере за неделю до ожидаемого сезона пыления причинно-значимых растений пациентам с тяжёлым течением (согласно анамнестическим данным о предыдущих сезонах), которые не провели своевременно аллергенспецифическую иммунотерапию, и продолжать лечение до окончания сезона пыления причинно-значимых аллергенов.

Ключевые слова: аллергический ринит; АР; омализумаб.

Как цитировать

Павлова К.С., Куличенко Д.С., Курбачёва О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19, № 2. С. 164–174. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis

Ksenia S. Pavlova, Darya S. Kulichenko, Oksana M. Kurbacheva, Miramgul E. Dyneva, Natalia I. Ilina

National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: According to the Federal Clinical Guidelines, patients with severe persistent allergic rhinitis and/or severe exacerbation who failed to respond to third-line pharmacotherapy (antihistamines, leukotriene receptor antagonists, nasal corticosteroids) are advised to consider the administration of omalizumab. However, there is a lack of practical recommendations guiding the regimens and duration of the omalizumab therapy in the severe exacerbation of seasonal allergic rhinitis.

AIMS: To assess the efficacy of omalizumab additional therapy in patients with severe exacerbation of allergic rhinitis during the pollen season, and to determine the optimal regimen and duration of treatment.

MATERIALS AND METHODS: This is an open observational uncontrolled prospective single-center study. 10 adult patients with severe exacerbation of seasonal allergic rhinitis due to birch pollen were selected for the study. All of them received the third-line of therapy according to Federal Clinical Guidelines and had absence or incomplete control: Total nasal symptom score ≥ 2 . All of them were treated with omalizumab. The dose and regime were prescribed according to instructions that took into account the overall IgE level, as well as the patient's weight. Daily symptom diaries and the need for rescue medication levels were evaluated. The primary endpoint had a decrease in the Combined Medical and Symptom Score mean.

RESULTS: The additional omalizumab treatment improved allergic rhinitis control for all patients and also reduced the rescue medication (Δ TNSS 1.8 [95% CI 1.56–2.04]; $p < 0.001$, and Δ CMSS 2.12 [95% CI 1.74–2.5]; $p < 0.001$, by the end of 1 week after the first omalizumab injection; Δ TNSS 2.53 [95% CI 2.05–3.01]; $p < 0.0001$, and Δ CMSS 5.22 [95% CI 4.74–5.7]; $p < 0.001$, by the end of four weeks, respectively). It was noted that the omalizumab effect realization occurs for some time (3–7 days). Due to short-season pollen for birch (1–2 months), the duration of treatment in our study did not exceed one month, so we managed to achieve complete control over the symptoms in all patients by the omalizumab with a small multiplicity of injections (1–2 injections). No adverse events were registered during the study.

CONCLUSION: Omalizumab additional therapy in patients with severe exacerbation of allergic rhinitis allows control of all symptoms. Taking into account the mechanism of its action, omalizumab should be administered at least a week before the expected pollen season in patients with severe exacerbation (according to the previous seasons) who did not complete their allergen-specific immunotherapy on time, and continue therapy till the end of the pollen season.

Keywords: allergic rhinitis; AR; omalizumab.

To cite this article

Pavlova KS, Kulichenko DS, Kurbacheva OM, Dyneva ME, Ilina NI. Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):164–174. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

ОБОСНОВАНИЕ

Аллергический ринит (АР) — одно из наиболее распространённых заболеваний в аллергологии и отоларингологии, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки носа (развивается после воздействия аллергена) и наличием характерных симптомов (заложенность носа, чихание, зуд в полости носа и ринорея), которые часто сопровождаются глазными симптомами (слезотечение, покраснение и зуд в глазах) и рассматриваются как фактор риска развития бронхиальной астмы (БА). Несмотря на то что АР не относится к жизнеугрожающим заболеваниям, отмечено его значительное влияние на качество жизни пациента за счёт нарушения сна, снижения производительности труда и успеваемости в школе.

Согласно международным руководствам и федеральным клиническим рекомендациям, к основным принципам лечения АР относят медикаментозную терапию, проведение элиминационных мероприятий и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [1, 2]. Среди фармакологических средств основными группами являются антигистаминные препараты системного действия без седативного эффекта, интраназальные глюкокортикостероиды и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, с помощью которых в большинстве случаев удаётся достичь контроля над симптомами заболевания. Несмотря на накопленный опыт успешного применения АСИТ и высокий уровень доказательной базы по её эффективности, по факту данное лечение получают не более 10% пациентов из тех, кому оно показано, ввиду несвоевременного обращения к специалисту, имеющейся дефектуры лечебных аллергенов, относительно высокой стоимости курсов АСИТ и иных причин [3]. При тяжёлом обострении, которое наиболее характерно для пациентов с пыльцевой сенсibilизацией, не всегда удаётся достичь контроля над симптомами АР с помощью стандартной фармакотерапии. В таких ситуациях может возникнуть необходимость назначения системных глюкокортикостероидов, а учитывая большой перечень побочных эффектов и ограничений к их использованию, желательно ограничиться коротким курсом терапии [1]. Несмотря на особое указание не применять депонированные препараты системных глюкокортикостероидов для лечения АР, нередко врачи и даже сами пациенты продолжают такую практику при ежегодных сезонных обострениях.

Последние десятилетия были посвящены открытиям и изучению биологических эффектов моноклональных антител, которые претерпели глобальную трансформацию из объектов для научных исследований в одни из самых современных и эффективных средств лечения пациентов с различной патологией. Продолжаются исследования по изучению эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также ранее известных генно-инженерных биологических препаратов с целью расширения спектра показаний.

Учитывая центральную роль иммуноглобулина E (IgE) в патогенезе АР, применение анти-IgE моноклональных антител при данной патологии представляется наиболее целесообразным. На сегодняшний день накоплен продолжительный опыт успешного применения омализумаба в терапии тяжёлой атопической БА и крапивницы, а результаты данных 11 рандомизированных клинических исследований по применению омализумаба при АР и проведённого метаанализа стали основанием для расширения показаний (и обновлению инструкции) к его назначению и включению в федеральные клинические рекомендации по АР [1, 4–6]. Так, пациентам с тяжёлым персистирующим течением АР и/или тяжёлым обострением, а также при неэффективности препаратов, используемых на 3-й ступени терапии (антигистаминные средства системного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кортикостероиды назального применения), рекомендуется рассмотреть назначение омализумаба с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР и уменьшения потребности в препаратах симптоматической терапии [1].

Снижая уровень циркулирующего свободного IgE, омализумаб препятствует связыванию IgE с высокоаффинными FcεR1 и низкоаффинными FcεR2 рецепторами, предотвращая высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов при стимуляции их специфическим аллергеном. Анти-IgE-антитела не соединяются с IgE, уже прикреплёнными к FcεR1, и, следовательно, не способны инициировать активацию тучных клеток или базофилов [7]. Посредством уменьшения экспрессии FcεR1 на дендритных клетках омализумаб может подавлять процессинг антигена (аллергена) и представление его T-клеткам. Следовательно, это может препятствовать дифференцировке их в Th₂-клетки, подавлению активации Th₂-лимфоцитов и приводить к снижению продукции Th₂-цитокинов. Таким образом, омализумаб может действовать на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [7, 8].

Одной из первых публикаций по применению омализумаба при сезонном АР было двойное слепое плацебоконтролируемое исследование Т.В. Casale с соавт. (1997) [9], в котором приняли участие 240 пациентов, рандомизированных на группы соответствующего лечения: плацебо, омализумаб в дозе 120 мкг подкожно, 150 мкг внутривенно и 500 мкг внутривенно 3 раза за 4 нед до предполагаемого начала пыления амброзии и в течение сезона. Эффект в уменьшении выраженности симптомов АР был достигнут в тех случаях, где отмечалось подавление свободного IgE до нормального уровня, что можно было спрогнозировать, принимая во внимание исходную концентрацию IgE в сыворотке крови при определении лечебной дозы омализумаба [9].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по оценке эффективности омализумаба при сезонном АР, проведённом К. Okubo с соавт. (2006) [4], в котором приняли участие 100 детей с аллергией

на пыльцу японского кедр, выбор дозы и режима введения омализумаба проводился с учётом исходного уровня IgE и веса пациента и составил 150–375 мкг каждые 2 или 4 нед. Первая инъекция была сделана за 4 нед до предполагаемого начала сезона пыления японского кедр, далее лечение продолжалось в течение 12 нед. Снижение уровня свободного IgE коррелировало с уменьшением выраженности назальных симптомов, снижением назальной гиперреактивности и потребности в медикаментах [4].

В проведённый S. Tsaouri с соавт. (2014) метаанализ эффективности и безопасности омализумаба при АР [5] было отобрано 11 исследований с участием 2870 пациентов разного возраста (включая детей 6–11 лет, подростков 12–17 лет и взрослых). Доза и режим введения в большинстве исследований были выбраны с учётом исходного уровня общего IgE и веса пациента. В целом было показано статистически значимое снижение выраженности ежедневных назальных симптомов ($-0,67$ [95% ДИ от $-1,3$ до $-0,31$], $p < 0,0001$) и снижение потребности в симптоматической терапии ($-0,22$ [95% ДИ от $-0,39$ до $-0,05$], $p=0,01$). Не отмечено статистически значимой разницы в возникновении каких-либо нежелательных явлений (относительный риск 1,06 [95% ДИ от 0,94 до 1,19]; I^2 , 55%), что в целом характеризует высокий профиль безопасности терапии омализумабом [5].

В другой метаанализ эффективности и безопасности омализумаба при АР, проведённый С. Yu с соавт. (2020) [6], было отобрано 16 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, опубликованных с 2000 по 2019 г., с участием 3451 пациента (1931 пациент в активной группе лечения и 1520 в группе плацебо). Статистически значимое отличие в пользу омализумаба продемонстрировано по таким аспектам, как снижение выраженности ежедневных назальных симптомов ($-0,443$ [95% ДИ от $-0,538$ до $-0,347$], $p < 0,001$); выраженность глазных симптомов ($-0,385$ [95% ДИ от $-0,5$ до $-0,369$], $p < 0,001$); потребность в симптоматической терапии ($-0,421$ [95% ДИ от $-0,591$ до $-0,251$]; $p < 0,001$); улучшение качества жизни по результатам опросника RQLQ/Rhinoconjunctivitis-Specific Quality of Life Questionnaire ($-0,286$ [95% ДИ от $-0,418$ до $-0,154$], $p < 0,001$), и общей оценке (отношение шансов 1,435 [95% ДИ 1,303–1,582], $p < 0,001$) [6].

Несмотря на результаты плацебоконтролируемых исследований по эффективности омализумаба при АР и возможности его назначения при АР, согласно обновлённой инструкции и указаниям федеральных клинических рекомендаций, не существует практических рекомендаций по режимам и продолжительности терапии омализумабом при тяжёлом обострении сезонного АР.

Цель исследования — проведение терапии омализумабом пациентам с тяжёлым обострением АР в сезон цветения причинно-значимых аллергенов для оценки эффективности, определения оптимального режима и продолжительности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое наблюдательное несравнительное проспективное одноцентровое исследование. Исследование проводилось без контрольной группы методом сравнения связанных совокупностей (анализ до-после).

Критерии соответствия

В исследование было включено 10 пациентов с тяжёлым обострением АР, обусловленным сезоном пыления причинно-значимых аллергенов, с сенсibilизацией к аллергенам пыльцы деревьев, в том числе к аллергенам пыльцы берёзы. Все включённые пациенты продемонстрировали неэффективность ранее проводимой сочетанной терапии антигистаминными, антилейкотриеновыми препаратами и интраназальными глюкокортикостероидами. Балл по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score — Общая оценка назальных симптомов) ≥ 2 . Все пациенты в течение длительного времени наблюдались в клинике ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии” ФМБА России» и имели результаты предшествовавшего аллергологического обследования, которое подтверждало наличие сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев/берёзы.

Предварительно у пациентов было получено устное и письменное согласие на участие в наблюдательном исследовании (форма информации для больного и информированного согласия). Критерии предварительно были разработаны с учётом нормативной документации ОСТ 420511-99 Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», протоколом клинических исследований (табл. 1).

Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии” ФМБА России» (Москва).

Продолжительность исследования

Сбор и анализ полученных данных проводили с 08 апреля 2021 г. по 01 июля 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

После подписания информированного согласия и при предварительном соответствии критериям включения пациентам проводилось физикальное (включая антропометрию, аускультацию), клиничко-лабораторное (клинический анализ крови, определение общего иммуноглобулина E) и инструментальное (спирометрия) обследование. Все пациенты были проконсультированы и осмотрены оториноларингологом с последующим выполнением эндоскопического осмотра полости носа и носоглотки.

Во время первого визита оценивали данные клиничко-лабораторного обследования (клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, уровень общего

Таблица 1. Критерии включения/невключения**Table 1.** Inclusion/exclusion criteria

<i>Критерии включения:</i>
Информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании
Пациенты обоего пола старше 18 лет
Наличие анамнеза аллергического ринита не менее 2 лет
Подтверждённая сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев/берёзы
Потребность в симптоматической терапии тремя и более препаратами (3-я ступень терапии, согласно федеральным клиническим рекомендациям)
Недостаточная эффективность проводимой симптоматической терапии (средний балл TNSS ≥ 2)
<i>Критерии неключения:</i>
Симптомы респираторных вирусных инфекций на момент участия в исследовании
Паразитарная инвазия в течение последних 6 мес
Туберкулёз лёгких (активная и неактивная формы)
Онкопатология
Беременность, лактация
Наличие других заболеваний дыхательных путей или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования
Нежелание пациента принимать участие в исследовании
Участие в других клинических исследованиях на момент включения

IgE для определения дозы и режима терапии омализумабом), опросника выраженности назальных симптомов (TNSS), потребность в препаратах симптоматической терапии, в том числе исследовали функцию внешнего дыхания. На данном визите пациенты были осмотрены оториноларингологом (эндоскопия полости носа). Всем пациентам были выданы дневники для ежедневного заполнения. На следующий день после получения результатов обследования осуществлялось введение препарата (омализумаб), после чего необходимо было находиться под наблюдением в отделении в течение 2 ч.

На контрольных визитах через 1 нед (2-й визит), 2 нед (3-й визит), 3 нед (4-й визит) и 4 нед (5-й визит) врачом-исследователем проводилась проверка заполнения ежедневных дневников с оценкой контроля над симптомами ринита и возможности уменьшения объёма симптоматической терапии.

В рамках 5-го визита (через 4 нед от начала лечения) пациентам были проведены комплексное обследование аналогично проводимому на 1-м визите (анализировались результаты инструментального обследования, выполнены клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, исследование функции внешнего дыхания, осмотр оториноларинголога с эндоскопическим обследованием полости носа) и анализ данных опросников.

Всем пациентам проводилось лечение препаратом омализумаб (Ксолар, Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария). Подбор режима и дозы омализумаба проводился с учётом

общего уровня IgE и веса пациента согласно инструкции к препарату, при этом продолжительность лечения зависела от продолжительности сезонного обострения.

Для оценки безопасности терапии регистрировали все нежелательные явления, развившиеся в ходе исследования, с учётом субъективных жалоб пациента, данных физикального и лабораторного обследования.

Основной исход исследования

В качестве первичной конечной точки выбрано изменение (уменьшение) среднего балла комбинированной шкалы симптомов и медикаментов (Combined Medical and Symptom Score, CMSS), который представляет собой сумму среднего балла выраженности назальных симптомов (TNSS) и потребности в медикаментах симптоматической терапии (medical score, MS).

Дополнительные исходы исследования

В исследовании оценивали также уменьшение потребности в системных глюкокортикостероидах, выраженности конъюнктивальных симптомов, влияние на такие аспекты качества жизни, как нарушение сна, дневной активности и трудоспособности, а также результаты объективного осмотра (эндоскопическое исследование). В качестве дополнительного инструмента оценки контроля АР использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [1]. В сфере особого интереса представлялось изучить скорость наступления клинического эффекта,

а в качестве критерия оценки клинически значимой разницы было признано изменение среднего балла CMSS и ВАШ на 50% от исходного уровня.

Анализ в подгруппах не проводился ввиду малочисленности выборки.

Методы регистрации исходов

Все пациенты ежедневно заполняли шкалу ВАШ и дневники, в которых оценивались выраженность назальных симптомов (TNSS), потребность в медикаментах симптоматической терапии (MS), выраженность конъюнктивных симптомов, нарушение сна, дневной активности и трудоспособности. На каждом оценочном визите врач проводил анализ заполненных дневников и опросников с оценкой возможности изменения (уменьшения) объёма симптоматической терапии; собирал данные о нежелательных явлениях.

В начале исследования и на контрольном визите через 4 нед от начала терапии омализумабом пациентам выполняли клинический анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы, исследование функции внешнего дыхания, осмотр оториноларинголога с эндоскопическим обследованием полости носа.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России», протокол № 6 от 07.04.2021.

Статистический анализ

Ввиду небольшого процента крайне тяжёлого течения сезонного АР в популяции и высокой стоимости омализумаба предварительный расчёт выборки не представлялся возможным.

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 12.0. Количественные и порядковые величины представлены в виде $Me [q_{25}-q_{75}]$, где Me — медиана выборки, $q_{25}-q_{75}$ — межквартильный размах (q_{25} — 25% квартиль, q_{75} — 75% квартиль), $Min-Max$ — минимальные и максимальные значения.

Сравнение данных опросников (TNSS, MS, CMSS, ВАШ) на различных контрольных точках в пределах одного вида таргетной терапии (омализумаб) проводилось с помощью критерия Фридмана с поправкой на множественность по Данну, различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 10 пациентов с тяжёлым обострением сезонного АР, сенсibilизацией

к аллергенам пыльцы деревьев, в том числе к аллергенам пыльцы берёзы.

При оценке анамнестических данных обнаружено, что в исследовании преобладали женщины (6; 60%). Медиана возраста пациентов составляла 37,4 [30,0; 45,0] года. Средняя продолжительность заболевания составила 5,5 [4,0; 8,0] лет (от 2 до 9 лет). Из сопутствующих аллергических заболеваний 4 (40%) пациента страдали аллергическим конъюнктивитом; 1 (10%) пациент имел атопическую БА в стадии полного контроля (в качестве базисной противоастматической терапии получал комбинацию будесонида/формотерола). При проведении спирометрии признаков бронхиальной обструкции не зафиксировано ни у одного из пациентов.

При клинико-лабораторном обследовании установлено, что уровень общего IgE в сыворотке крови пациентов составил 326,5 [220,1; 389,9] МЕ/мл. Все участники исследования получали терапию АР, соответствующую отечественным и международным согласительным документам [1, 2]. В связи с тяжёлым и неконтролируемым течением АР 6 пациентов получали курсы системных глюкокортикостероидов. Стоит отметить, что пациенты с АР мониторировались с точки зрения комплаенса.

Подбор режима и дозы омализумаба проводился с учётом общего уровня IgE и веса пациента, а продолжительность лечения зависела от продолжительности сезонного обострения (табл. 2).

Основные результаты исследования

Все пациенты, закончившие исследование, отметили значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания на фоне терапии омализумабом. В результате исследования было показано, что омализумаб подавляет интенсивность ринореи, заложенности носа, чихания, зуда в полости носа и стекания слизи по задней стенке глотки (табл. 3). По мере улучшения состояния пациентам проводилось постепенное снижение объёма симптоматической терапии, что нашло отражение в шкалах MS и CMSS. Оценивая суммарный балл по ВАШ, мы выявили, что его значение у всех пациентов составило 9,0 [8,0; 10,0] до начала терапии и 5,0 [4,0; 6,0] через 1 нед от начала терапии омализумабом.

Стоит подчеркнуть, что улучшение состояния отмечалось уже через 1 нед от начала терапии, при этом данная тенденция сохранялась в течение последующих 3 нед наблюдения.

Согласно опросникам TNSS, CMSS, балл симптомов АР у пациентов, получающих омализумаб в течение 4 нед, достоверно снижался уже через 1 нед (1,0 [0,9; 1,2], $p=0,0002$; 2,25 [2,0; 2,55], $p=0,0001$, соответственно) по сравнению с данными до начала терапии (рисунок). Относительно потребности в препаратах симптоматической терапии (MS) статистически значимые изменения были отмечены только через 2 нед терапии омализумабом (0,15 [0,1; 0,58], $p=0,0001$).

Таблица 2. Дозы и режим введения омализумаба**Table 2.** Dose and regime of omalizumab administration

Пациенты	Доза и режим введения	Начало клинического эффекта от первого введения*
Пациент № 1	150 мг × 1 р в 4 нед	на 6-е сут
Пациент № 2	450 мг × 1 р в 4 нед	на 3-и сут
Пациент № 3	600 мг × 1 р в 4 нед	на 5-е сут
Пациент № 4	300 мг × 1 р в 4 нед	на 3-и сут
Пациент № 5	450 мг × 1 р в 4 нед	на 7-е сут
Пациент № 6	300 мг × 1 р в 4 нед	на 5-е сут
Пациент № 7	600 мг × 1 р в 2 нед	на 3-и сут
Пациент № 8	450 мг × 1 р в 4 нед	на 6-е сут
Пациент № 9	300 мг × 1 р в 4 нед	на 5-е сут
Пациент № 10	450 мг × 1 р в 4 нед	на 5-е сут

Примечание. * Согласно субъективной оценке пациента и данным объективного осмотра.

Note: * According to the subjective patient's assessment and objective examination data.

Таблица 3. Динамика оценки симптомов аллергического ринита и конъюнктивита на фоне терапии омализумабом (n=10)**Table 3.** Change from baseline in allergic rhinitis and conjunctivitis symptom due to omalizumab treatment (n=10)

Симптом	Время от начала терапии				
	До лечения	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед	Через 4 нед
Оценка выраженности назальных симптомов (TNSS)					
Чихание	2,8 [2,63; 2,88]	1,0 [0,6; 1,1]*	0,6 [0,2; 0,81]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Ринорея	2,51 [2,43; 2,67]	1,0 [0,9; 1,2]*	0,4 [0,0; 0,61]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Заложенность носа	2,67 [2,55; 2,78]	1,57 [1,1; 1,88]*	0,3 [0,0; 0,4]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Зуд в полости носа	2,9 [2,73; 2,99]	1,2 [0,9; 1,21]*	0,1 [0,0; 0,1]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Оценка выраженности конъюнктивальных симптомов					
Покраснение глаз	2,7 [2,59; 2,8]	0,25 [0,1; 0,5]*	0,13 [0,0; 0,18]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Слезотечение	2,48 [2,33; 2,56]	0,14 [0,0; 0,19]*	0,1 [0,0; 0,1]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Оценка влияния симптомов на качество жизни					
Нарушение сна	2,7 [2,63; 2,8]	1,1 [0,7; 1,2]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Нарушение дневной активности	2,61 [2,55; 2,89]	1,5 [1,1; 1,7]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Нарушение трудоспособности / способности к обучению	2,44 [2,34; 2,53]	1,0 [0,48; 1,1]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	9,0 [8,0; 10,0]	5,0 [4,0; 6,0]*	2,0 [1,0; 2,0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Потребность в медикаментозной симптоматической терапии (MS)	2,50 [2,23; 2,67]	1,91 [1,45; 1,99]	0,15 [0,0; 0,58]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*

Примечание. * Относительно данных до начала терапии омализумабом. Результаты представлены в виде Me [Min–Max].

Note: * Regarding data prior to the start of omalizumab therapy. These results are presented as Me [Min–Max].

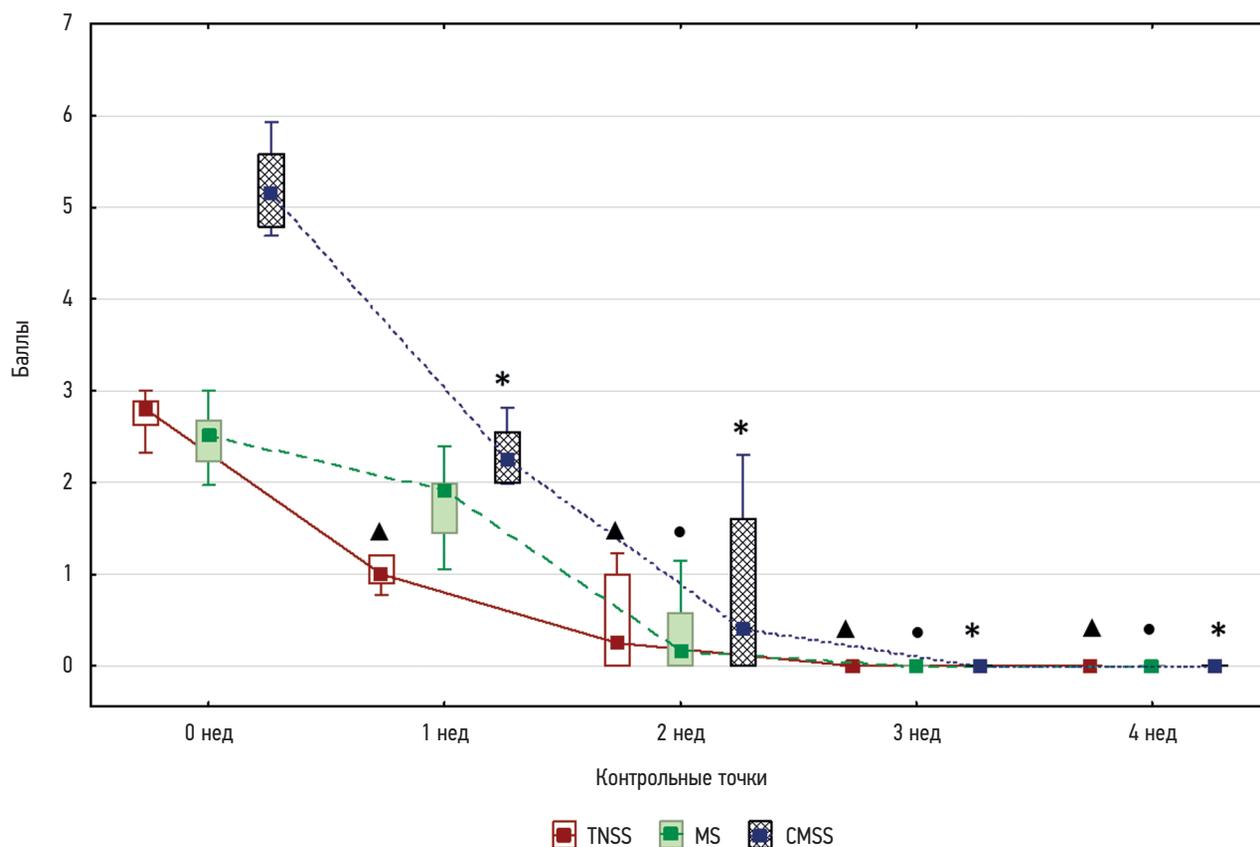


Рис. Динамика баллов шкалы оценки выраженности назальных симптомов (TNSS), шкалы оценки потребности в симптоматической терапии (MS) и комбинированной шкалы оценки выраженности назальных симптомов с учётом потребности в медикаментах (CMSS) на фоне терапии омализумабом, $n=10$.

Примечание. * Относительно данных CMSS до начала терапии омализумабом; • — относительно данных MS до начала терапии омализумабом; ▲ — относительно данных TNSS до начала терапии омализумабом. TNSS (Total Nasal Symptom Score) — шкала оценки выраженности назальных симптомов, MS (Medical Score) — шкала оценки потребности в симптоматической терапии, CMSS (Combined Medical and Symptom Score) — шкала оценки выраженности назальных симптомов с учётом потребности в медикаментах. Данные результаты представлены в виде Me [Min–Max]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Fig. Change from baseline in Total nasal symptom score (TNSS), Medical score (MS), Combined medical and symptom score (CMSS) due to omalizumab treatment, $n=10$.

Note: * Significantly different from baseline in CMSS due to omalizumab treatment; • — significantly different from baseline in MS due to omalizumab treatment; ▲ — significantly different from baseline in TNSS due to omalizumab treatment. TNSS — Total nasal symptom score; MS — Medical score; CMSS — Combined medical and symptom score. Data were described as Me [Q25%; Q75%] and Min–Max. The differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

На последующих контрольных точках (через 3 и 4 нед) происходило улучшение состояния пациентов, что отражалось в отсутствии симптомов у всех 10 пациентов (см. рисунок).

Дополнительные результаты исследования

При эндоскопическом осмотре полости носа у пациентов с АР до начала терапии омализумабом отмечались выраженный отёк слизистой оболочки, обуславливающий увеличение носовых раковин и сужение носовых ходов, неравномерная бледная окраска слизистой с цианотичным оттенком, наличие большого количества серозного или серозно-слизистого отделяемого, что соответствовало обострению АР. При повторном эндоскопическом осмотре

через 4 нед от начала терапии омализумабом у всех пациентов наблюдались уменьшение отёка слизистой носовых раковин, расширение носовых ходов, уменьшение количества отделяемого, нормализация цвета, что подтверждало восстановление носового дыхания в связи с проведением иммунобиологической терапии. Степень выраженности этих изменений соответствовала уменьшению интенсивности основных симптомов АР и динамике показателей TNSS, MS и CMSS.

Нежелательные явления

На протяжении всего периода наблюдения ни у одного пациента нежелательных явлений не отмечено, что свидетельствовало о хорошем профиле безопасности омализумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты нашего открытого наблюдательного не-сравнительного исследования показали, что назначение омализумаба пациентам с тяжёлым обострением сезонного АР и недостаточной эффективностью препаратов 3-й линии (антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, назальные кортикостероиды) приводит к достижению контроля над всеми симптомами АР, снижению потребности в препаратах симптоматической терапии, включая системные глюкокортикостероиды, и улучшению качества жизни.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с ранее опубликованными данными предшествующих рандомизированных клинических исследований, в которых эффективность омализумаба у пациентов с АР определялась по снижению выраженности назальных симптомов, улучшению качества жизни и уменьшению использования антигистаминных препаратов. Согласованные данные о клинической пользе были получены как для пациентов с сезонным, так и круглогодичным АР. Несмотря на доказанную эффективность омализумаба при АР, высокая стоимость данного лечения не позволяет широко использовать препарат в рутинной клинической практике. Протоколы опубликованных предшествующих исследований предполагали долгосрочное применение омализумаба как для круглогодичного, так и для сезонного АР (4 мес и более), что увеличивало стоимость лечения. Медицинский стандарт ведения пациента с АР в Российской Федерации включает назначение омализумаба при тяжёлом течении, однако в настоящее время пока ещё не выделена данная клинико-статистическая группа, позволяющая назначать омализумаб за счёт фондов обязательного медицинского страхования. В целях экономии как личных средств пациента, так и ресурсов регионального/федерального фонда необходимо оптимизировать протокол назначения омализумаба с учётом результатов дополнительных клинических исследований.

Наше исследование показало, что данный препарат можно назначать непосредственно перед сезоном пыления причинно-значимых растений, а продолжительность терапии рассчитывать исходя из длительности сезона цветения. Попытки экономии средств за счёт уменьшения дозы омализумаба (например, выбирая универсальную дозу и режим терапии для всех пациентов, как при крапивнице) приведут к снижению клинической эффективности, как это было продемонстрировано в ранних исследованиях: дозозависимый эффект омализумаба реализуется при максимальном связывании свободного IgE. Назначая

дозу омализумаба и режим терапии индивидуально, в зависимости от массы тела и исходного (до первого введения омализумаба) общего IgE, как в нашем исследовании, достигается возможность просоответствовать данному условию с высокой долей вероятности.

В нашей работе на момент старта терапии омализумабом все пациенты уже имели признаки тяжёлого обострения, однако мы смогли достичь контроля над симптомами АР в достаточно короткие сроки (3–7 дней) с сохранением эффекта в течение последующих 3–4 нед. Это свидетельствует о новой возможности ведения пациентов с сезонным АР в альтернативу старому и небезопасному приёму некоторых врачей — введению пролонгированных форм системных глюкокортикостероидов (таких как Дипроспан, Кеналог и др.) в сезон обострения АР. Применение системных глюкокортикостероидов, в отличие от омализумаба, несёт большие риски разнообразных побочных эффектов. В ходе нашего исследования мы не отметили никаких нежелательных явлений омализумаба. Хотя общее количество введённых доз препарата в данной работе было ограниченным в силу малой выборки и небольшой продолжительности исследования, принимая во внимание результаты рандомизированных клинических исследований и многолетний опыт применения омализумаба в рутинной практике, можно сказать, что данный препарат имеет высокий профиль безопасности.

Сезонные проявления аллергии, помимо риноконъюнктивальных симптомов, зачастую ассоциированы с обострением БА, при этом само течение БА может носить исключительно сезонный характер, но в силу тяжести может потребовать применения системных глюкокортикостероидов. Учитывая эффективность омализумаба у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА, по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований, клиническая польза назначения омализумаба в данной ситуации будет очевидной не только в плане симптомов АР, но и БА.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является малая выборка участников исследования, которая не может в должной степени считаться репрезентативной. Небольшое количество участников исследования обусловлено, с одной стороны, невысоким процентом пациентов с крайне тяжёлым течением АР и неэффективностью 3-й линии фармакотерапии (не более 5% в популяции) [1], с другой — высокой стоимостью препарата (с учётом того, что в настоящий момент затраты на лечение АР не покрываются бюджетным финансированием).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате открытого наблюдательного клинического исследования по применению омализумаба пациентами с тяжёлым обострением АР, обусловленного

сезоном пыления причинно-значимых аллергенов, показано, что назначение препарата способствует уменьшению выраженности всех симптомов АР, снижению потребности в препаратах симптоматической терапии и улучшению качества жизни. Улучшение состояния отмечалось уже к концу первой недели от начала терапии, и данная тенденция сохранялась в течение последующих 3 нед наблюдения. Отмечено, что реализация эффекта омализумаба происходит в течение некоторого времени (от 3 до 7 сут), поэтому препарат желателно вводить как минимум за неделю до предполагаемого сезона пыления причинно-значимых аллергенов пациентам с ожидаемым тяжёлым обострением (по результатам предыдущих сезонов, не прошедшим своевременных полноценных курсов АСИТ), и продолжать терапию в период всего сезона цветения.

В ходе нашего исследования не зарегистрировано нежелательных явлений на приём омализумаба, что соответствует литературным и клиническим данным по применению препарата при БА и крапивнице и свидетельствует о высокой безопасности терапии.

Согласно литературным данным, у пациентов с тяжёлым АР рекомендуется применение омализумаба курсом не менее 3 мес. В нашем исследовании принимали участие пациенты с сенсibilизацией к аллергенам из пыльцы деревьев, для которых характерен непродолжительный период интенсивного пыления (1–2 мес), подбор режима и дозы омализумаба проводился с учётом общего уровня IgE и веса пациента, а продолжительность лечения не превышала 1 мес. Таким образом, на фоне терапии омализумабом нам удалось достичь полного контроля над симптомами у всех 10 пациентов с тяжёлым АР при небольшой кратности инъекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2020. 84 с.
2. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: allergic rhinitis // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018. Vol. 8, N 2. P. 108–352. doi: 10.1002/alar.22073
3. Pawankar R., Holgate S.T., Canonica G.W. The World Allergy Organization White Book on Allergy. 2013 Updates. Режим доступа: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>. Дата обращения: 15.04.2022.
4. 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. Vol. 55, N 4. P. 379–386. doi: 10.2332/allergolint.55.379
5. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке статьи.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: К.С. Павлова — анализ литературных источников, концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; Д.С. Куличенко — сбор материала, обработка материала, подготовка, написание статьи; О.М. Курбачёва — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; М.Е. Дынева — обработка материала, статистический анализ; Н.И. Ильина — редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. K.S. Pavlova — analysis of literary sources, study concept and design writing and editing the article; D.S. Kulichenko — data collection, data processing, preparation, writing the article; O.M. Kurbacheva — study concept and design, editing an article; M.E. Dyneva — data processing, statistical analysis; N.I. Ilna — editing an article.

trials // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2, N 3. P. 332–340.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001

6. Yu C., Wang K., Cui X., et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Am J Rhinol Allergy*. 2020. Vol. 34, N 2. P. 196–208. doi: 10.1177/1945892419884774

7. Holgate S., Casale T., Wenzel S., et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 115, N 3. P. 459–65. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053

8. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D., et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 3. P. 527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032

9. Casale T.B., Bernstein I.L., Busse W.W., et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1997. Vol. 100. P. 110–121. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70202-1

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Allergic rhinitis. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; 2020. 84 p. (In Russ).
2. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073
3. Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW. The World Allergy Organization White Book on Allergy. 2013 Updates. Available from: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>. Accessed: 15.04.2022.
4. 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. doi: 10.2332/allergolint.55.379
5. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis 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. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001
6. Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(2):196–208. doi: 10.1177/1945892419884774
7. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):459–465. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053
8. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcεpsilon R1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032
9. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:110–21. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70202-1

ОБ АВТОРАХ

* **Павлова Ксения Сергеевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Куличенко Дарья Семеновна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>;
eLibrary SPIN: 2036-0430; e-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru

Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Дынева Мирамгуль Есенгельдыевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>;
eLibrary SPIN: 9504-0251; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Ksenia S. Pavlova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Darya S. Kulichenko;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>;
eLibrary SPIN: 2036-0430; e-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Miramgul E. Dyneva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>;
eLibrary SPIN: 9504-0251; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru

Natalia I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author