

Респираторные вирусные инфекции и обострения бронхиальной астмы: новые возможности омализумаба

Р.С. Фассахов, ORCID: 0000-0001-9322-2689, e-mail: farrus@mail.ru

Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Обзор литературы посвящен обсуждению роли респираторных вирусных инфекций в развитии обострений бронхиальной астмы. Несмотря на значительные успехи в разработке новых подходов и средств терапии бронхиальной астмы, сохраняется недостаточный уровень контроля заболевания, одним из последствий которого являются обострения астмы, наносящие существенный ущерб как для здоровья больных, так и приводящие к высоким затратам системы здравоохранения на лечение. Приводятся данные о ведущей причинной роли в развитии обострений бронхиальной астмы у детей, а также взрослых респираторных вирусов, среди которых наиболее часто при обострениях выявляют риновирусы, прежде всего риновирус С. На основании результатов исследований детально рассматриваются механизмы предрасположенности больных бронхиальной астмой к вирус-индуцированным обострениям, в т.ч. на генном уровне, связанные как с подавлением выработки подавляющих репликацию и распространение вирусов цитокинов, в частности альфа-интерферона, так и стимуляцией продукции Т2-цитокинов, таких как ИЛ5. Указывается на важную роль в развитии обострений астмы при вирусных инфекциях аллергической сенсибилизации, обсуждается роль аллерген-специфических IgE-антител в патогенезе вызванных вирусами обострений астмы. Приводятся данные о роли плазматоидных дендритных клеток в формировании патологического процесса при вирус-индуцированных обострениях у больных atopической бронхиальной астмой. Представлены результаты исследований, полученные как в реальной клинической практике, так и при экспериментальной риновирусной инфекции у больных астмой, свидетельствующие о высокой терапевтической эффективности препарата моноклональных антител против IgE омализумаба в профилактике и терапии вызванных респираторными вирусами обострений бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, обострения, ОРВИ, риновирус, омализумаб

Для цитирования: Фассахов Р.С. Респираторные вирусные инфекции и обострения бронхиальной астмы: новые возможности омализумаба. *Медицинский совет*. 2020;(17):19–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-19-24.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory viral infections and asthma exacerbations: new opportunities of omalizumab

Rustem S. Fassakhov, ORCID: 0000-0001-9322-2689, e-mail: farrus@mail.ru

Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

The literature review is devoted to the discussion of the role of respiratory viral infections in the development of exacerbations of bronchial asthma. Despite significant advances in the development of new approaches and means of treating bronchial asthma, an insufficient level of control of the disease remains, one of the consequences of which is an exacerbation of asthma, which causes significant damage both to the health of patients and leads to high costs of the healthcare system for treatment. The article provides data on the leading causal role in the development of exacerbations of bronchial asthma in children, as well as adult respiratory viruses, among which rhinoviruses are most often detected during exacerbations, especially rhinovirus C. Based on the research results, the mechanisms of predisposition of patients with bronchial asthma to virus-induced exacerbations are considered in detail, including at the gene level, associated both with the suppression of the production of cytokines suppressing the replication and spread of viruses, in particular alpha-interferon, and the stimulation of the production of T2 cytokines, such as IL5. An important role in the development of asthma exacerbations in viral infections of allergic sensitization is indicated, the role of allergen-specific IgE antibodies in the pathogenesis of asthma exacerbations caused by viruses is discussed. The data on the role of plasmacytoid dendritic cells in the formation of the pathological process in virus-induced exacerbations in patients with atopical bronchial asthma are presented. The results of studies obtained both in real clinical practice and in experimental rhinovirus infection in patients with asthma, testifying to the high therapeutic efficacy of the preparation of monoclonal antibodies against IgE – omalizumab – in the prevention and treatment of exacerbations of bronchial asthma caused by respiratory viruses are presented.

Keywords: bronchial asthma, exacerbation, ARVI, rhinovirus, omalizumab

For citation: Fassakhov R.S. Respiratory viral infections and asthma exacerbations: new opportunities of omalizumab. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):19–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-19-24.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании тонких деталей патогенеза воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме (БА), что позволило, во-первых, выделить основанные на различных механизмах клинические фенотипы заболевания и, во-вторых, разработать новые, в т. ч. генно-инженерные, биологические препараты, направленное действие которых на конкретные мишени, прежде всего на участвующие в воспалении дыхательных путей ключевые цитокины, позволило приблизиться к достижению оптимального контроля заболевания даже у больных с тяжелой, прежде рефрактерной к терапии бронхиальной астмы¹ [1, 2].

Однако, несмотря на это, в целом ситуация с контролем бронхиальной астмы остается далеко не удовлетворительной².

Одним из наиболее неблагоприятных последствий недостаточного контроля БА являются обострения заболевания. По данным одного из последних исследований, в которое вошли данные по 222 817 и 211 807 пациентам с бронхиальной астмой, включенных в базы данных США и Великобритании соответственно, у 12,5 и 8,4% больных БА в течение периода наблюдения (2011–2012 гг.) развилось ≥ 1 обострения, причем частота обострений возрастала с увеличением тяжести заболевания. Среди 5 167 и 2 904 пациентов со связанными с БА обращениями за неотложной медицинской помощью и госпитализациями в 9,2 и 4,7% потребовалась повторная госпитализация в связи с астмой в течение 30 дней после выписки. Частота связанных с астмой повторных госпитализаций и стоимость лечения увеличивались в зависимости от тяжести заболевания примерно вдвое между степенями 1 и 5 GINA, а также у больных с ≥ 2 по сравнению с < 2 обострениями в предыдущем году [3].

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОБОСТРЕНИЯХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Появление новых диагностических возможностей, прежде всего связанных с технологией ПЦР, значительно изменило представления о причинах обострений БА: выяснилось, что ведущую роль в их развитии играют респираторные вирусы [4–6]. В опубликованной в 1995 г. работе S. Johnston et al. в исследование было включено 108 детей в возрасте 9–11 лет, наблюдавшихся на протяжении 13 мес. При развитии ОРВИ или обострениях БА у них забирали материал из носоглотки, который исследовали на наличие вирусов с помощью ПЦР. Результаты исследований показали, что в 83% случаев обострений БА в материале из носоглотки были обнаружены вирусы [4]. Исследования, проведенные среди взрослых больных БА, выявили аналогичную картину: по данным P.A.V. Wark et al., у 37 из 49 (76%) обратившихся за неотложной помо-

щью по поводу обострения БА больных в мокроте были выявлены вирусы [7]. Аналогичные результаты получили и T. Grissel et al.: наличие вирусов было подтверждено у 79% из 59 поступивших с обострением БА в стационар больных [8].

Среди многообразия респираторных вирусов, выявляемых при обострении БА, наиболее часто встречаются риновирусы, на которые приходится до 2/3 среди причин вирус-индуцированных обострений БА [8–10].

Такая высокая частота выявляемости вирусов в целом и риновирусов в частности при обострениях БА может быть связана с повышенной восприимчивостью больных БА к ОРВИ, подтверждение которой было получено в т. ч. в оригинальном лонгитюдном когортном исследовании J.M. Corne et al. [11], проведенном у 76 живущих совместно пар (средний возраст 36 лет), один из которых страдал atopической БА, а у другого аллергических заболеваний и астмы не было. Среди 76 больных БА было 44 мужчины и 32 женщины. При включении в исследование выбирали пары, проживающие совместно с детьми как потенциальными источниками ОРВИ. Все участники ежедневно с сентября по декабрь заполняли дневник, где отмечали симптомы со стороны верхних дыхательных путей (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП), а также показатели пиковой скорости выдоха ПСВ по данным пикфлоуметрии два раза в день. Кроме этого, каждые 2 нед. у больных проводили забор назальных аспиратов, которые исследовали на наличие риновирусов. При анализе результатов исследования оказалось, что из 753 изученных образцов риновирус был выявлен у 10,1% (38/378) образцов, полученных от больных БА, и в 8,5% (32/375) – от здоровых участников (недостовверная разница). Группы больных БА и нестрадавших астмой не различались по частоте, тяжести или продолжительности инфекций верхних дыхательных путей или симптомов, связанных с риновирусной инфекцией. Однако поражение нижних дыхательных путей (НДП) при первой риновирусной инфекции развивалось у больных с астмой почти в три раза чаще (43 и 17% соответственно, $p = 0,051$), а симптомы со стороны НДП, связанные с риновирусной инфекцией, были значительно более тяжелыми ($p = 0,001$) и более продолжительными у больных с астмой, чем у здоровых ($p = 0,005$) [11].

Адекватной моделью для изучения риновирусной инфекции при бронхиальной астме является экспериментальная инфекция, вызванная искусственной инокуляцией вируса, которая вызывает у больных астмой типичные клинические признаки обострения [12, 13], а риновирус после назальной инокуляции инфицирует и эпителий бронхов, что объясняет наблюдаемые при астме симптомы со стороны нижних дыхательных путей [10, 14]. По данным D.J. Jackson et al. [13], после экспериментального заражения риновирусом больные астмой демонстрировали значительно более выраженные симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей, а также снижение пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) по сравнению со

¹ 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

² Ibid.

здоровыми лицами. Кроме того, у больных с астмой выявляли повышенную вирусную нагрузку на более ранних сроках (с пиком на 3-й день) по сравнению с нестрадающими астмой (пик на 4-й день). Содержание вирусных копий у больных астмой было в 250 раз выше, чем у здоровых субъектов: количество копий составило, соответственно, $1,68 \times 10^6$ [$1,60 \times 10^4 - 1,28 \times 10^7$] у пациентов с астмой по сравнению с $6,92 \times 10^3$ [$1,50 \times 10^3 - 3,21 \times 10^6$] у здоровых добровольцев ($P = 0,042$). При астме пиковая вирусная нагрузка коррелировала с тяжестью обострения (максимальное снижение ОФВ₁: $r = 20,463$, $P = 0,008$). При этом различия между получавшими ингаляционные стероиды и не принимавшими стероиды больными с астмой с точки зрения вирусной нагрузки выявлено не было.

Уровни интерлейкинов (IL) 4, 5 и 13 в назальном секрете были значительно повышены у больных астмой как исходно, так и после инфицирования. Выявленное увеличение продукции этих цитокинов во время экспериментальной риновирусной инфекции наблюдалась только у больных астмой ($P < 0,001$). Уровни IL-5 и IL-13 в бронхах, измеренные с помощью бронхосорбции, были также значительно выше у страдавших астмой до инокуляции вирусом, со значительным повышением уровня IL-5 от исходного после инфицирования только у больных астмой [9]. Полученные данные позволили авторам прийти к заключению, что у больных астмой отмечается более высокая чувствительность к вызванной риновирусом респираторной инфекции, сопровождающаяся повышением вирусной нагрузки, а также усиленной продукцией цитокинов 2-го типа.

Механизмы такой повышенной чувствительности на генном уровне были изучены в исследовании P. Heintmann et al. [15]. У взрослых (средний возраст старше 21 года) больных atopической БА и нестрадающих БА (контроль), которым был инокулирован риновирус (HRV-A16), за 7 дней до инокуляции, а также через 36 ч и 7 дней после заражения вирусом забирали образцы назального эпителия для оценки уровня экспрессии различных генов методом секвенирования РНК. До заражения риновирусом у больных БА и контрольной группы были выявлены различия в активности 57 генов, проявившиеся в т. ч. в сниженной экспрессии ингибиторов репликации вируса и повышенной экспрессии генов, участвующих в воспалении. Через 36 ч (до наступления пика вызванных вирусной инфекцией симптомов) значительные изменения по сравнению с исходными были выявлены в экспрессии 1 329 генов у больных БА по сравнению с 62 генами в контроле. На этом сроке наблюдения у больных БА отсутствовало усиление передачи сигналов IL-10, наблюдаемое в контроле. Через 7 дней после инокуляции риновируса значительные нарушения экспрессии выявлялись для 222 генов у страдающих БА и лишь для 4 генов – у участников исследования из контрольной группы. Полученные результаты позволили авторам прийти к заключению, что у больных atopической БА реакция на экспериментальную риновирусную инфекцию существенно отличается от контрольной

группы нестрадающих астмой. Выявленные различия в экспрессии генов демонстрируют вероятные патогенетические механизмы, которые способствуют лучшему пониманию патогенеза обострений астмы, вызванных риновирусом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЛЕРГИИ И РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Риновирусная инфекция является ведущим фактором обострений астмы в детском возрасте, где роль атопии в развитии заболевания является ведущей. Упомянувшиеся выше исследования среди взрослых были также проведены и у больных с atopической формой заболевания [11, 13, 15].

Одно из первых исследований о взаимодействии аллергии и вирусной инфекции при БА было проведено R.M. Green et al. в 2002 г. [16]. 60 больных (17–50 лет), поступивших с обострением БА, были сопоставлены с двумя контрольными группами: амбулаторными больными со стабильной БА и больными, госпитализированными с нелегочной патологией (стационарный контроль).

У включенных в исследование оценивали atopический статус (кожные тесты, общий и специфический IgE), наличие респираторных вирусов и атипичных бактерий (ПЦР), а также образцы пыли из мест проживания для оценки воздействия аллергенов *Der p 1*, *Fel d 1*, *Can f 1* и *Bla g 2*. Вирусы, которые были выявлены у 31 из 177 пациентов, значительно чаще находили у больных с обострениями астмы (26%), чем при стабильной астме (18%), и стационарном контроле (9%); $P = 0,04$.

Сенсибилизация и контакт с аллергенами клеща домашней пыли, кошки или собаки намного чаще (в 66% случаев) выявлялась у больных с обострением БА по сравнению с больными со стабильной астмой (37%) и стационарным контролем (15%); $P < 0,001$.

Сенсибилизация и воздействие аллергенов являлись независимыми факторами риска в группе госпитализированных с обострениями БА (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,0–5,4; $P = 0,05$), а сочетание сенсибилизации, выраженного воздействия одного или нескольких аллергенов и выявление вирусов значительно увеличило риск госпитализации (ОШ 8,4, 2,1–32,8; $P = 0,002$).

J.C. Zambrano et al. исследовали влияние атопии на течение экспериментальной риновирусной инфекции [17]. 16 больным с легким течением atopической БА и 9 контрольным пациентам без атопии в возрасте от 18 до 30 лет инокулировали риновирус (HRV16) и в течение 21 дня оценивали выраженность симптомов, тестов на функцию легких и маркеров воспаления дыхательных путей в смывах из носа, крови и выдыхаемом воздухе.

Результаты исследования показали, что во время инфекции у больных астмой пациентов кумулятивная оценка симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей была значительно выше в течение 21 дня, чем у контрольных пациентов. У 6 больных с легкой астмой уровень общего сывороточного IgE был значи-

тельно повышен (371–820 МЕ/мл) по сравнению с 10 пациентами, у которых были более низкие уровни (29–124 МЕ/мл). Больные астмой с высоким уровнем IgE имели значительно более выраженную симптоматику со стороны нижних дыхательных путей в первые 4 дня инфекции, чем в группе с низким уровнем IgE. У них также исходно (до инфекции) было повышено количество эозинофилов в крови, уровень эозинофильного катионного белка в смывах из носа (> 200 нг/мл) и повышен уровень оксида азота с выдыхаемым воздухом исходно и на пике симптомов. Полученные результаты привели авторов к заключению, что сниженные вентиляционные показатели и повышенные уровни маркеров воспаления у больных БА с высоким уровнем общего сывороточного IgE могут являться факторами риска неблагоприятного прогноза течения инфекции, вызванными риновирусом.

В проведенном в Коста-Рике исследовании было изучено влияние специфических IgE-антител на течение риновирусной инфекции у больных atopической БА [14]. В исследование было включено 96 детей 7–12 лет с обострением БА и 65 – со стабильной БА, а также 126 нестрадающих астмой (контрольная группа). Риновирус был обнаружен у 64% больных в обострении и у 13% больных БА без обострений и в контрольной группе ($P < 0,001$ для сравнений с обеими группами). У 75% больных с обострениями БА выявлен риновирус С. У большинства больных БА выявляли высокие титры IgE к клещам рода *Dermatophagoides*, которые коррелировали с уровнем общего IgE и содержанием FeNO в выдыхаемом воздухе. Наибольший риск вызванных риновирусами обострений отмечен при уровне специфических IgE к клещам выше 17,5 IU/mL (ОШ обострения 31,5; 95% CI, 8,3–108; $P < 0,001$), на основании чего авторы заключают, что высокие титры IgE к клещам домашней пыли значительно повышают риск обострения при вирусной инфекции у больных астмой детей [18].

В одном из самых крупных когортных исследований, изучающих риновирусную инфекцию и детскую астму (183 больных atopической БА в возрасте от 6 до 17 лет были включены и фенотипированы как во время обострения астмы, так и после того, как они вернулись к исходному уровню симптомов), D.V. Kantor et al. [19] показали, что сенсibilизация к аллергенам мышей и клещей домашней пыли в значительной степени способствует индивидуальным различиям в тяжести обострения астмы, вызванной риновирусами. Было продемонстрировано, что уровни аллерген-специфических IgE к аллергенам мыши и клещей домашней пыли повышаются во время риновирусной инфекции, а величина этого повышения показала сильную связь с тяжестью вызванного риновирусами обострения астмы. В совокупности полученные результаты демонстрируют, что значительная часть индивидуальных различий в тяжести обострения астмы связана с комбинацией риновирусной инфекции и факторов, регулирующих сенсibilизацию к аллергенам, а аллерген-специфические IgE-антитела могут играть причинно-значимую

роль в проявлении тяжести обострения. Полученные данные позволяют заключить, что уровень сенсibilизации к аллергенам оказывает большее влияние на тяжесть вызванного риновирусами обострения астмы, чем уровень воздействия аллергенов в окружающей среде.

ВЛИЯНИЕ ОМАЛИЗУМАБА НА ОБОСТРЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Исходя из важной роли, которую играет IgE в развитии вызванных респираторными вирусами, в частности риновирусами, обострений бронхиальной астмы, представляется патогенетически оправданным применение подходов, направленных на подавление IgE-опосредованных процессов. Наиболее изученным в этом отношении является препарат моноклональных антител против иммуноглобулина E омализумаб; высокий терапевтический потенциал у больных с бронхиальной астмой продемонстрирован в многочисленных исследованиях как у детей, так и у взрослых [20–22].

В исследовании PROSE (Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Fall Exacerbations (PROSE) [23], где авторы изучили, может ли профилактическое введение омализумаба ослабить осенние сезонные обострения астмы, было включено 727 детей, 513 из которых были рандомизированы и 478 из них включены в анализ. Частота осенних обострения БА была значительно ниже в группах получавших омализумаб по сравнению с плацебо (11,3% против 21,0%; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,25–0,92), но существенной разницы между получавшими омализумаб и группой повысивших дозу ИГКС выявлено не было (8,4% против 11,1%; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,33–1,64). Однако при анализе подгрупп среди участников с обострениями во время вводной фазы омализумаб значительно превосходил по эффективности как получавших плацебо (6,4% против 36,3%; ОШ 0,12; 95% ДИ 0,02–0,64), так и повысивших дозу ИГКС (2,0% против 27,8%; ОШ 0,05; 95% ДИ 0,002–0,98). При анализе выработки IFN- α было показано, что использование омализумаба привело к увеличению выработки цитокина в ответ на риновирус, более того, в группе получавших омализумаб большее увеличение IFN- α было связано с меньшим количеством обострений (ОШ 0,14; 95% CI 0,01–0,88). Таким образом, добавление к терапии астмы омализумаба снижало риск обострений заболевания осенью перед возвращением в школу по сравнению со стандартной терапией, особенно среди больных БА, перенесших обострения в недалеком прошлом.

В исследовании A. Esquivel et al. было показано, что добавление омализумаба уменьшало продолжительность вызванных риновирусом инфекций, выделение вируса и риск обострений астмы, связанных с риновирусной инфекцией, по сравнению с лечением в соответствии со стандартными рекомендациями [24]. Согласно результатам другого исследования омализумаб снижал экспрессию рецептора Fc ϵ R1 α на плазмациитоидных ден-

дритных клетках, одновременно увеличивая выработку ими интерферона- α (IFN- α) при воздействии не только риновируса, но и вируса гриппа [25]. Этот эффект может быть связан с наблюдениями, что омализумаб может усилить выработку IFN- α в контексте перекрестного связывания рецепторов IgE [23, 25, 26]. Увеличивая выработку IFN- α , омализумаб может ограничить распространение респираторных вирусов от клетки к клетке и, таким образом, уменьшать тяжесть инфекции и связанную с этим выраженность клинических проявлений астмы.

В совокупности эти данные предоставляют прямые доказательства того, что блокирование IgE снижает восприимчивость к респираторным вирусным заболеваниям за счет усиления продукции IFN- α плазмоцитоидными дендритными клетками, что может объяснять механизм снижения количества сезонных обострений бронхиальной астмы, вызванных, предположительно, вирусными инфекциями, которое было продемонстрировано в исследовании Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma (ICATA) [27]. Применение омализумаба у 419 больных БА (73% из которых страдали среднетяжелой и тяжелой БА) значительно сократило количество дней с симптомами астмы (с 1,96 до 1,48 дней за 2-недельный период, снижение составило 24,5% ($P < 0,001$), а также значительно снизило долю больных астмой, у которых развилось одно или несколько обострений, с 48,8 до 30,3% ($P < 0,001$) по сравнению с плацебо. Важно отметить, что улучшение течения астмы у получавших омализумаб в этом исследовании произошло, несмотря на сокращение использования больными ингаляционных глюкокортикоидов и бета-агонистов длительного действия [27].

Опубликованное в 2020 г. исследование P.W. Neumann et al. [28] включало в себя 2 протокола, в одном из которых оценивалось влияние экспериментальной риновирусной инфекции на симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей у больных с атопической БА с высоким уровнем IgE, а в другом было проведено плацебо-контролируемое исследование эффективности омализумаба при экспериментальной рино-

вирусной инфекции. Результаты исследования продемонстрировали, что выраженность симптомов и нарушение проходимости бронхов у больных с астмой было значительно выше у больных с астмой по сравнению с группой нестрадавших астмой, а применение омализумаба у больных атопической астмой существенно снизило выраженность вызванных экспериментальной риновирусной инфекцией симптомов как со стороны верхних, так и нижних дыхательных путей, причем наиболее выраженный эффект отмечен на ранних (3–4-е сут.) сроках после инфицирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частой причиной обострений бронхиальной астмы являются вызванные вирусами респираторные инфекции, среди возбудителей которых ведущее место занимают риновирусы. Повышенная чувствительность больных БА к респираторным вирусным инфекциям вызвана как нарушениями в системе врожденного иммунитета, связанными со сниженной способностью к продукции ингибирующих вирусы цитокинов, так и со способностью респираторных вирусов стимулировать выработку T2-цитокинов. Доказана четкая взаимосвязь развития обострений атопической БА и их тяжести с уровнем общего IgE и аллерген-специфических IgE-антител, что послужило основанием для исследования эффективности препарата моноклональных антител против IgE – омализумаба в качестве средства профилактики и терапии вирус-индуцированных обострений БА. Исследования, проведенные у больных бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики, а также при экспериментальной риновирусной инфекции, продемонстрировали высокую клиническую эффективность омализумаба как в отношении снижения выраженности вирус-индуцированных симптомов, так и частоты вызванных вирусными инфекциями обострений БА.



Поступила / Received 29.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020
Принята в печать / Accepted 14.10.2020

Список литературы / References

1. Agache I., Akdis C., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T. et al. EAACI biologics guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14425. doi: 10.1111/all.14425.
2. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L., Halliday J.L., Trudeau J.B., Gibbs R.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001–1008. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
3. Suruki R.Y., Daugherty J.B., Boudiaf N., Albers F.C. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):74. doi: 10.1186/s12890-017-0409-3.
4. Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G., Smith S., Lampe F., Josephs L. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ*. 1995;310(6989):1225–1229. doi: 10.1136/bmj.310.6989.1225.
5. Papadopoulos N.G., Johnston S.L. Viruses and asthma exacerbations. *Thorax*. 1998;53:913–914. doi: 10.1136/thx.53.11.913.
6. Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G., Smith S., Campbell M.J., Josephs L.K. et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):654–660. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810601.
7. Wark P.A.B., Johnston S.L., Moric I., Simpson J.L., Hensley M.J., Gibson P.G. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(1):68–75. doi: 10.1183/09031936.02.00226302.
8. Grissel T., Powell H., Shafren D., Boyle M., Hensley M., Jones B. et al. Interleukin-10 Gene Expression in Acute Virus-Induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):433–439. doi: 10.1164/rccm.200412-16210C.
9. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K., Zimmerman J.L., Bandi V.D., Baxter B.D., Greenberg S.B. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(22):2453–2459. doi: 10.1001/archinte.158.22.2453.
10. Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G., Agache I., Almqvist C., Bruno A. et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - A GA²

- LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66(4):458–468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
11. Corne J.M., Marshall C., Smith S., Schreiber J., Sanderson G., Holgate S.T., Johnston S.L. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359(9309):831–834. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07953-9.
 12. Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P., Parker H.L., Zhu J., Kebadze T. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(36):13562–13567. doi: 10.1073/pnas.0804181105.
 13. Jackson D.J., Makrinioti H., Rana B.M., Shamji B.W.H., Trujillo-Torralba M.B., Footitt J. et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1373–1382. doi: 10.1164/rccm.201406-1039OC.
 14. Mosser A.G., Vrtis R., Burchell L., Lee W.M., Dick C.R., Weisshaar E. et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):645–651. doi: 10.1164/rccm.200407-9700C.
 15. Heymann P.W., Nguyen H.T., Steinke J.W., Turner R.B., Woodfolk J.A., Platts-Mills T.A.E. et al. Rhinovirus infection results in stronger and more persistent genomic dysregulation: Evidence for altered innate immune response in asthmatics at baseline, early in infection, and during convalescence. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178096. doi: 10.1371/journal.pone.0178096.
 16. Green R.M., Custovic A., Sanderson G., Hunter J., Johnston S.L., Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ*. 2002;324(7340):763. doi: 10.1136/bmj.324.7340.763.
 17. Zambrano J.C., Carper H.T., Rakes G.P., Patrie J., Murphy D.D., Platts-Mills T.A.E. et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1008–1016. doi: 10.1067/mai.2003.1396.
 18. Soto-Quiros M., Avila L., Platts-Mills T.A., Hunt J.F., Erdman D.D., Carper H. et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1499–1505.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.040.
 19. Kantor D.B., Stenquist N., McDonald M.C., Schultz B.J., Hauptman M., Smallwood C.D. et al. Rhinovirus and serum IgE are associated with acute asthma exacerbation severity in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1467–1471.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.044.
 20. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., Condemi J.J., Reyes-Rivera I., Zhu J. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–582. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
 21. Pelaia C., Calabrese C., Terracciano R., de Blasio F., Vatrella A., Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192.
 22. Corren J., Kavati A., Ortiz B., Colby J.A., Ruiz K., Maiese B.A. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250–263. doi: 10.2500/aap.2017.38.4067.
 23. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.Jr., Calatroni A. et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476–1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
 24. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A. et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985–992. doi: 10.1164/rccm.201701-01200C.
 25. Gill M.A., Liu A.H., Calatroni A., Krouse R.Z., Shao B., Schiltz A. et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1735–1743.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.035.
 26. Busse W.W., Lemanske R.F.Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826–834. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61380-3.
 27. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., Mitchell H.E., Gern J.E., Liu A.H. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–1015. doi: 10.1056/NEJMoa1009705.
 28. Heymann P.W., Platts-Mills T.A.E., Woodfolk J.A., Borish L., Murphy D.D., Carper H.T. et al. Understanding the asthmatic response to an experimental rhinovirus infection: Exploring the effects of blocking IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):545–554. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.035.

Информация об авторе:

Фассахов Рустэм Салахович, д.м.н., профессор, кафедра фундаментальных основ клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; e-mail: farrus@mail.ru

Information about the author:

Rustem S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational "Kazan (Volga region) Federal University"; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; e-mail: farrus@mail.ru