

Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская^{1✉}, kniajeskaia@mail.ru, Э.Х. Анаев¹, А.С. Белевский¹, А.А. Камелева², Е.В. Сафошкина¹, Н.Д. Кириченко²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Клиническая и молекулярная неоднородность бронхиальной астмы (БА) к настоящему времени документально подтверждена. Поиск новых путей повышения эффективности терапии связан прежде всего с изучением ее гетерогенной природы, что в свою очередь позволяет индивидуализировать лечение каждого пациента. Применение биологической терапии может способствовать достижению хорошего контроля у пациентов с тяжелой БА. В настоящее время в России зарегистрировано 5 иммунобиологических препаратов для фенотип-обусловленных методов терапии тяжелой БА: анти-IgE-терапии, анти-IL-4/-13-терапии и анти-IL-5-терапии. Первым таргетным (целевым) препаратом, который применяется у пациентов с тяжелой БА в качестве анти-IgE-терапии, является омализумаб. Этот препарат назначается пациентам со среднетяжелой и тяжелой аллергической (атопической) БА, которая не контролируется базисной терапией, соответствующей 4-й ступени (уровень доказательности А). Клинические исследования продемонстрировали, что у пациентов с хронической тяжелой БА, требующей терапии высокими дозами ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов, лечение омализумабом снижает частоту обострений, уменьшает степень тяжести астмы и позволяет при стероидозависимой БА отменять или значительно снижать дозы системных препаратов. Кроме того, доказан противовоспалительный эффект препарата. Особое внимание привлекают исследования последних лет, которые демонстрируют положительное влияние омализумаба на ремоделирование дыхательных путей, способствующее модификации естественного течения БА у взрослых и детей. Доказан противовоспалительный эффект препарата. Омализумаб уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у пациентов с атопической БА, эозинофилию в мокроте, что коррелирует со снижением фракции выдыхаемого оксида азота на фоне биологической терапии. Омализумаб уменьшает толщину стенки бронхов, увеличивает просвет бронхов (положительная динамика КТ-параметров), что клинически проявляется увеличением ОФВ1.

Ключевые слова: фенотипы, эндотипы, моноклональные антитела, анти-IgE-терапия, базальная мембрана, гладкая мускулатура бронхов, эозинофилия мокроты, бронхиальная астма

Для цитирования: Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2021;(16):17–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-17-25>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omalizumab and modification of bronchial asthma natural course

Nadezhda P. Kniajeskaia^{1✉}, kniajeskaia@mail.ru, Eldar H. Anaev¹, Andrey S. Belevskiy¹, Anastasia A. Kameleva², Elena V. Safoshkina¹, Natalia D. Kirichenko¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Clinical and molecular heterogeneity of bronchial asthma has been documented in recent years. The search for novel solutions to enhance efficient patient support related first of all to understanding of asthma heterogenic nature and allows to personalize each patient treatment. Biological therapy application can influence to achieve better control at greater extent for patients with severe uncontrolled asthma. Nowadays 5 biological drugs are registered on Russian Federation territory and implemented according to severe asthma phenotypes: anti-IgE, anti-IL-4,13 and anti-IL-5 class therapies. Omalizumab become the first target drug for uncontrolled allergic asthma patients (monoclonal antibody against IgE). This medication is prescribed for uncontrolled moderate and severe allergic (atopic) asthma in patients on basic asthma therapy according GINA step 4 and 5 (Level of evidence A). Clinical trials confidently reported that anti-IgE-therapy reduces the rate of asthma exacerbations, severity of disease in patients with chronic severe asthma on high doses of inhaled steroids or systemic steroids and allows to reduce or withdraw systemic steroids doses in case of steroid-dependent asthma. For the last years special attention led to and demonstrated omalizumab positive effect on airways remodeling and modification of bronchial asthma natural course in adults and children. Anti-inflammatory effect of omalizumab is documented. Omalizumab significantly reduces eosinophilic infiltration of submucosal bronchi layer among patients with atopic asthma, sputum eosinophilia, which correlates with reduction of FeNO during biologic

treatment, reduces mast cells infiltration of smooth muscle cells in bronchi. Omalizumab significantly reduces the thickness of the bronchial wall, increases the lumen of the bronchi (positive dynamics of CT-scan parameters), which is clinically manifested by increased of FEV1.

Keywords: phenotype, endotype, atopy, IgE, monoclonal antibodies, target therapy, anti-IgE-therapy, basal membrane, smooth bronchial muscles, sputum eosinophilia, FeNO, bronchial asthma

For citation: Kniageskaia N.P., Anaev E.H., Belevskiy A.S., Kameleva A.A., Savoshkina E.V., Kirichenko N.D. Omalizumab and modification of bronchial asthma natural course. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):17–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-17-25>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей и респираторными симптомами¹. Понятие гетерогенности и различных клинических фенотипов в определении БА введено в 2014 г., хотя уже с 1930-х гг. классификация БА включала понятие эндогенной и экзогенной астмы, что подчеркивало неоднородность заболевания. В связи с открытием иммуноглобулина Е (IgE) в классификацию было введено определение аллергической и другой, неаллергической, астмы² [1, 2]. Таким образом, открытие IgE определило новую эру в понимании механизмов формирования аллергических заболеваний, в т. ч. и БА. IgE был обнаружен в 1966 г. у больных аллергическими (атопическими) заболеваниями одновременно двумя группами ученых: K. Ishizaka et al. (США) и S.G. Johansson et al. (Швеция). Было установлено, что при реакции гиперчувствительности немедленного типа в организме выявляются специфические антитела (реагины), обладающие способностью сенсибилизировать собственные ткани и не относящиеся ни к одному из известных к тому времени классов иммуноглобулинов. Выделенный ими белок, который имел активность реагинов, был назван IgE. Концентрация IgE в сыворотке крови здоровых людей составляет в среднем 0,25 мг/л, а у больных с атопическими заболеваниями – в десятки и даже сотни раз больше [3–6]. Считается, что условием развития атопического заболевания является наследственно передающаяся предрасположенность к повышенной продукции IgE. В результате длительных наблюдений за значительной популяцией людей установлено, что вероятность заболеть аллергическим заболеванием прямо пропорциональна содержанию IgE в сыворотке крови новорожденного. Однако повышение уровня IgE не обязательно свидетельствует о наличии аллергического заболевания. Так, повышенный уровень IgE к наиболее распространенным антигенам обнаружен у 15% вполне здоровых людей [7–9].

IgE не связывает комплемент, не проходит через плаценту, быстро и прочно связывается с тканевыми базофилами и с Fc-рецепторами на других эффекторных клетках

воспаления. В результате взаимодействия фиксированного на поверхности этих клеток IgE со специфическим антигеном происходит их дегрануляция с выделением во внеклеточное пространство биологически активных веществ, обуславливающих клинические проявления аллергического воспаления. Доказано, что IgE-антитела принимают участие в связывании антигенов на слизистой оболочке. Во время первого контакта с аллергеном в ответ на аллергены (антигены) В-лимфоциты организма продуцируют специфические антитела класса IgE. При повторном контакте с аллергеном концентрация IgE в сыворотке крови резко возрастает, Fc-фрагмент IgE соединяется с Fc-рецепторами: с высокоаффинным FcεR 1-го типа (FcεR1) на поверхности циркулирующих базофилов, дендритных клеток, клеток Лангерганса, с рецептором FcεR 2-го типа (FcεR2) меньшей плотности и с более низкой аффинностью – на В-клетках, моноцитах и эозинофилах. Формирование комплекса антиген-IgE и активация FcεR1 на эффекторных клетках способствуют секреции интерлейкина (ИЛ) 4 и (или) ИЛ-13, что приводит к локальной продукции IgE. В результате антиген-активированные тучные клетки высвобождают биоактивные медиаторы аллергии (гистамин, фактор некроза опухоли-α, простагландин D2 и др.), которые способствуют созреванию, функциональной активации и миграции дендритных клеток, развитию сенсибилизации к дополнительным антигенам и формированию патологического процесса. При этом образовавшиеся антитела считаются ключевыми медиаторами патогенеза IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Сенсибилизация организма происходит в основном в лимфоидной ткани, однако IgE-продуцирующие В-клетки также вырабатываются в слизистой оболочке дыхательных путей; продукция IgE (в дополнение к IgA) имеет место в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и слизистой оболочке носа [9–11].

В часто цитируемых клинических исследованиях ENFUMOSA [12] и TENOR [13] у более чем 50 и 90% пациентов с БА соответственно была выявлена аллергия к различным аэроаллергенам. Наличие этих аллергенов не позволяло достигать контроля заболевания. Анализ причин смерти у пациентов, умерших от тяжелого астматического приступа, показал, что плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов у них была достоверно выше, чем у пациентов, умерших от других причин [14, 15].

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.

² Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. Updated 2014. Available at: <https://ginasthma.org>.

Наличие ассоциированных с атопией коморбидных состояний, таких как аллергический ринит, риносинусит, атопический дерматит, затрудняет достижение контроля тяжелой атопической БА, установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА [16–21].

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В последнее десятилетие была подтверждена молекулярная и клиническая гетерогенность БА, что требует особого подхода к каждому конкретному пациенту. В настоящее время врачам важно научиться определять T2- и не T2-эндотипы БА. Все имеющиеся на сегодняшний день препараты назначаются только при T2-эндотипе (эозинофильном типе воспаления). T2-воспаление объединяет в себе факторы адаптивного (Th2) и врожденного (ILC2) иммунитета. Данные типы клеток продуцируют основные T2-цитокины: ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Атопическая астма также относится к T2-эндотипу, при котором важно определить наличие общего и специфического IgE. Таким образом, существующие на сегодняшний день биологические препараты предназначены именно для популяции пациентов с T2-опосредованным (эозинофильным) типом воспаления.

Сегодня в мире применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие эозинофильного воспалительного ответа при БА – антитела против IgE, ИЛ-4/-13 и ИЛ-5 [22]. Рассмотрим эти препараты.

Омализумаб (Генолар, Ксолар) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1-го типа. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций. В настоящее время омализумаб одобрен на территории РФ для терапии неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой атопической БА, хронической спонтанной крапивницы, а также для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита при недостаточной эффективности предшествующей терапии у пациентов старше 12 лет и полипозного риносинусита, неконтролируемого на терапии интраназальными кортикостероидами, у пациентов старше 18 лет [23, 24].

Анти-ИЛ-5-антитела

ИЛ-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной БА, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из ILC-2 (врожденных лимфоидных клеток 2-го типа) под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный

дым, механические и термические повреждающие факторы. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость. Эозинофильное воспаление является важным компонентом патогенеза БА. В эозинофилах содержатся медиаторы воспаления (такие как эйкозаноиды, лейкотриены, цитокины) и белковые гранулы (такие как эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин и главный основной белок). Все эти факторы стали обоснованием необходимости разработки антител против ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов [2]. В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5, две из них – меполизумаб и реслизумаб – взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – бенрализумаб – взаимодействует с α -цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоаффинное к ИЛ-5, для лечения пациентов с тяжелой неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [25]. Реслизумаб назначается в качестве поддерживающей терапии пациентам старше 18 лет, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля, для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких [26].

Меполизумаб – гуманизированное моноклональное антитело (IgG1/каппа), направленное против ИЛ-5. Меполизумаб ингибирует биологическую активность ИЛ-5, блокируя связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Назначается в качестве дополнительной базисной терапии пациентам с тяжелой эозинофильной астмой с 6 лет [27].

Бенрализумаб представляет собой антиэозинофильное гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело (IgG1/каппа). Препарат связывается с α -субъединицей рецептора к человеческому ИЛ-5 (IL-5R α), который находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Применение препарата приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности и значительно уменьшает эозинофильное воспаление, предотвращает обострения, облегчает симптомы и улучшает функции легких [28].

Дупилумаб – рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов T2-воспаления. В настоящее время дупилумаб является препаратом дополнительной поддерживающей терапии БА, а также применяется для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита и полипозного риносинусита [25].

Омализумаб стал первым таргетным препаратом, который рекомендован пациентам с неконтролируемой атопической БА. В июне 2003 г. омализумаб был одобрен

FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения пациентов с аллергической (IgE-опосредованной) астмой среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля на базисной терапии ИГКС (ингаляционными глюкокортикостероидами) и ДДБА (длительно действующими β_2 -агонистами). С 2007 г. его применение разрешено у взрослых и детей старше 6 лет в России. В 2020 г. в РФ был зарегистрирован первый биоаналог омализумаба – Генолар (АО «ГЕНЕРИУМ»), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований [29, 30]. В настоящее время в большинстве стран мира накоплен огромный опыт его использования у больных с аллергической БА, имеющих сенсибилизацию как минимум к одному из персистирующих внешних аллергенов. Именно введение омализумаба в клиническую практику открыло новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы астмы.

Омализумаб представляет собой комплексный продукт генной инженерии, полученный путем синтеза гуманизированных моноклональных антител в культуре клеток млекопитающих. Антитела состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к Ce3 фрагменту IgE человека. Действие омализумаба направлено на рецептор-связывающую часть IgE. При этом препарат не связывает IgE, фиксированный на клетках. Поэтому омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов FcεRI на поверхности клеток, что усиливает эффект препарата за счет значительного снижения дегрануляции тучных клеток [31–34].

Атопия и вирусные инфекции дыхательных путей синергетически способствуют развитию обострений астмы. Связывая IgE, омализумаб уменьшает плотность FcεRI на дендритных клетках, подавляет вирусиндуцированные обострения за счет восстановления синтеза интерферона-α плазматическими дендритными клетками, дефицит которых обнаружен у пациентов с аллергическими заболеваниями. В одном из наблюдений P.W. Neumann et al. инокуляция риновирусом приводила к падению функции легких и увеличению эозинофилии крови и оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) у пациентов с atopической БА. Изменения были более заметными у астматиков, у которых наблюдался высокий уровень общего сывороточного IgE. Анти-IgE-терапия уменьшала симптомы со стороны нижних дыхательных путей и улучшала показатели функций внешнего дыхания в острую фазу, давая наиболее выраженный эффект в течение первых 4 дней вирусной инфекции. В течение первых 8 нед. астматики, которые получили омализумаб, достигли лучшего контроля астмы, у них наблюдалось значительное снижение FeNO по сравнению с группой плацебо, уровень эозинофилии крови снизился в группе омализумаба уже к 4-му дню после инокуляции риновирусом [33].

Беременные женщины находятся в группе риска по вирусным обострениям БА, особенно вызванным вирусом гриппа. ИГКС уменьшают риск обострений астмы у беременных пациенток (уровень доказательности А), и базисная терапия жизненно необходима для поддержания контроля над заболеванием. Респираторные инфекции должны быть взяты под контроль у этой когорты пациентов. Неконтролируемое течение БА у матери прогнозирует риск раннего дебюта астмы у ребенка³ [34]. В настоящее время накоплены данные по применению биологической терапии неконтролируемой БА в период беременности/лактации только для препарата омализумаб [35].

Таким образом, применение препарата способствует снижению экспрессии высокоаффинных IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению уровней решающих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при atopической БА.

Еще в публикации 2004 г. R. Djukanović et al. продемонстрировали значительное уменьшение количества тучных клеток в подслизистом слое бронхов по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,001$) после 16 нед. терапии пациентов с atopической астмой [36]. Было также показано, что омализумаб эффективно подавляет реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа и значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у больных atopической БА: 16-недельная терапия привела к достоверному снижению числа эозинофилов по сравнению с исходным значением ($p = 0,001$) и плацебо ($p = 0,01$) [37].

Лечение омализумабом пациентов с atopической БА уменьшает количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает, также снижается инфильтрация тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов [38].

Особенно важно подчеркнуть безопасность омализумаба. Образующиеся комплексы омализумаба – IgE неактивны, не влияют на комплемент и не представляют иммуногенной опасности [25]. Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающий антиаллергическим и противовоспалительным действиями с высоким профилем безопасности.

ВОЗМОЖНОСТЬ МОДИФИКАЦИИ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Болезнь-модифицирующая терапия – терапия, направленная на фундаментальные механизмы патогенеза БА и (или) патологические изменения в дыхательных путях. В долгосрочной перспективе болезнь-модифицирующая терапия должна достичь конечной цели – профилактики и излечения от астмы. Предварительные и очень обнадеживающие результаты получены по препарату омализумаб, который применяется длительное время (более 20 лет) как в рамках клинических исследований, так и в реальной клинической практике.

³ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

В исследовании с лабораторными животными изучалось влияние омализумаба на *толщину базальной мембраны* (БМ). У мышей, получавших анти-IgE-терапию одновременно с клещами домашней пыли (КДП), наблюдалось достоверное уменьшение воспаления в дыхательных путях в сравнении с мышами, получавшими КДП или КДП + IgG, что подтверждено анализом мокроты и морфологическим исследованием БМ [39]. Эти данные позволили предположить, что анти-IgE-терапия может улучшать функцию легких и предотвращать их структурные изменения у больных БА [40]. В одном из исследований изучалось влияние длительной анти-IgE-терапии на толщину ретикулярной БМ и эозинофильную инфильтрацию в бронхах у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Биоптат был получен от 11 пациентов до и после 12 мес. лечения омализумабом. Толщину БМ и эозинофилы определяли с помощью анализа изображений под световым микроскопом. Были выявлены значительное уменьшение толщины БМ и снижение инфильтрации эозинофилов на фоне анти-IgE-терапии. Корреляции между снижением инфильтрации эозинофилов и уменьшением толщины БМ не было обнаружено [41]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [42, 43].

В исследовании M. Hoshino, J. Ohtawa пациенты с тяжелой персистирующей астмой, получающие базисную терапию ($n = 14$) и омализумаб, сравнивались с пациентами с аналогичной базисной терапией без омализумаба ($n = 16$). Исследование длилось 16 нед. В ходе наблюдения с помощью компьютерной томографии были оценены следующие параметры дыхательных путей: площадь стенки дыхательных путей с учетом площади поверхности тела, процентная площадь стенки, толщина стенки и площадь просвета в правом верхушечном сегментарном бронхе. Также оценивали процент эозинофилов в индуцированной мокроте, функцию легких и опросник качества жизни при астме (The Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ). Лечение омализумабом значительно уменьшило толщину стенки и увеличило просвет бронхов ($n = 14$). Также в этой группе отмечено значительное снижение эозинофилии мокроты. В группе омализумаба отмечено увеличение ОФВ1 (объема форсированного выдоха за одну секунду) на 200 мл и улучшение показателей качества жизни (AQLQ), которые коррелировали с изменениями КТ-параметров бронхов [44]. Подобные результаты получены и в исследовании T. Tajiri et al. 31 пациент с тяжелой БА получал омализумаб в течение 39 нед. На фоне проводимой терапии отмечено изменение параметров КТ (компьютерной томографии), отражающих снижение толщины стенки бронхов и увеличение их просвета. Эти изменения коррелировали со снижением фракции FeNO и уменьшением числа эозинофилов в мокроте. Полученные данные свидетельствуют о том, что омализумаб уменьшает толщину стенки дыхательных путей и снижает в них воспаление [45].

Исследования последних лет показали, что IgE непосредственно воздействует на клетки гладких мышц бронхов, которые экспрессируют на своей поверхности высоко- и низкоаффинные рецепторы к IgE, стимулируя диф-

ференцировку и усиливая констрикцию гладких мышц бронхов [46, 47]. Помимо прямого влияния на гладкие мышцы, IgE оказывает опосредованное стимулирующее действие на формирование ремоделирования ДП за счет вовлечения в воспалительный каскад реакций патогенеза БА и стимуляции продукции ИЛ-4, 5, 13 и трансформирующих факторов роста β (TGF β 1). Следует подчеркнуть, что IgE-воспаление активируется и в отсутствие аллергенов. Таким образом, анти-IgE-терапия оказывает воздействие на состояние гладких мышц бронхов [45, 48].

О влиянии омализумаба на модификацию естественного лечения БА можно судить и на основании клинических исследований. В открытом проспективном исследовании M.D.C. Vennera et al. оценивали устойчивость ответа у пациентов на фоне отмены анти-IgE-терапии. Было обследовано 49 пациентов, которые добровольно согласились прекратить лечение омализумабом после 6 лет терапии. Рецидив астмы определялся как любое тяжелое обострение астмы, связанное с потерей контроля. 12 пациентов перенесли рецидив в течение первого года наблюдения, а 7 – в течение 13 и 48 мес. Эти результаты свидетельствуют, что 60% пациентов, принимавших омализумаб в течение 6 лет, сохраняют контроль астмы на протяжении 4 лет после отмены препарата [49].

Другое исследование, подтверждающее возможность модификации течения БА у детей, было проведено C.E. Baena-Cagnani et al. Анти-IgE-терапия продолжалась в течение одного года. После ее отмены наблюдение за детьми продолжалось в течение 4 лет. В течение первых 3 лет у детей отсутствовали симптомы БА, потребность в ИГКС и препаратах – по потребности. Эти данные весьма оптимистичны, так как свидетельствуют о том, что при помощи омализумаба можно потенциально модифицировать естественное течение БА [50].

Эффективность омализумаба при тяжелой БА высокая, что хорошо документировано, однако оптимальная продолжительность лечения остается неясной. Дальнейшие исследования, вероятно, дадут ответ на этот важный вопрос.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент В., 1958 года рождения, наблюдается в городской клинической больнице имени Д.Д. Плетнева с диагнозом «тяжелая БА» с 1998 г. Из анамнеза известно, что страдает БА с 1990 г., когда после перенесенного ОРВИ впервые появились приступы удушья. При аллергообследовании выявлена сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. У пациента никогда не было домашних животных. С 1992 г. принимал высокие дозы ИГКС. С 1994 г. базовая терапия включала преднизолон 15 мг ежедневно, флутиказон 1000 мкг и сальметерол 100 мкг. Тем не менее обострения БА происходили с частотой 3–4 раза в год и с госпитализациями также 3–4 раза в год, несколько раз в месяц пациент вызывал скорую помощь. В этот же период времени появилось резкое ухудшение носового дыхания, при исследовании выявлен полипозный риносинусит. Дважды проводились радикальные полипотомии. Течение заболевания в 1992–

1999 г. было тяжелым, неконтролируемым. Отмечены высокая эозинофилия (более 600 кл/мкл), выраженная обструкция: ОФВ1 – 62% от должных значений, ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) – 64%. Тест с бронхолитиком положительный, прирост составлял 300 мл и 17%, IgE – 400 МЕ/мл, базальный уровень кортизола крайне низкий. Пациент субъективно оценивал свое состояние как приемлемое, но при этом отмечал, что практически не мог выходить из дома и не мог работать. Несколько раз делались попытки отмены системных глюкокортикостероидов, но на дозе 10 мг возникало обострение, и вновь дозы стероидов повышали.

В 1998 г. пациенту в рамках клинического исследования была назначена терапия омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. В течение первого года лечения состояние пациента значительно улучшилось. Не было обострений БА, облегчилось носовое дыхание, после 36 нед. лечения омализумабом были отменены системные стероиды, также увеличился ОФВ1 до 78% от должного.

В данном клиническом случае мы снижали преднизолон по 2,5 мг в 4 нед., при этом оценивали базальный уровень кортизола. Терапия омализумабом продолжалась в течение 8 лет, в 2006 г. препарат был отменен.

В 2019 г. проведено плановое обследование пациента. В настоящее время он принимает будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки и по потребности. Но дополнительные ингаляции крайне редки.

Обострений БА за весь период не было. Носовое дыхание свободное, без ухудшения. Данные обследования: КТ органов грудной клетки без особенностей, ОФВ1 – 81% от должного. Тест с бронхолитиком отрицательный, клинический анализ крови в норме. Пациент с 2000 г. успешно работает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При включении омализумаба в терапию пациентов с тяжелой atopической БА отмечено не только значительное снижение обострений заболевания, но и быстрое улучшение функции легких, существенное снижение зависимости от постоянного приема оральных глюкокортикостероидов, оказывающих значимое влияние на качество жизни. В целом препарат оказывает болезнью-модифицирующее влияние. Более 15 лет применения омализумаба и более 1,3 млн пациенто-лет экспозиции подтвердили безопасность этой терапии [25]. Большой интерес представляет изучение действия препарата при других аллергических заболеваниях. Недавние исследования показали, что омализумаб эффективен при ангионевротическом отеке, atopическом дерматите, пищевой аллергии [51–53].



Поступила / Received 28.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021
Принята в печать / Accepted 24.09.2021

Список литературы

1. Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма*. М.: Медицина; 1985. 160 с. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/1564756/>.
2. Dahlén S.E. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med*. 2016;279(2):205–207. <https://doi.org/10.1111/joim.12466>.
3. Ishizaka T, Ishizaka K, Johansson S.G., Bennich H. Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies. *J Immunol*. 1969;102(4):884–892. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/102/4/884/tab-article-info>.
4. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99(6):1187–1198. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/99/6/1187.long>.
5. Johansson S.G. Discovery and development of IgE assays. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(1 Suppl.):60–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01828.x>.
6. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x>.
7. Johansson S.G. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*. 1967;2(7523):951–953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90792-1).
8. Stanworth D.R. The discovery of IgE. *Allergy*. 1993;48(2):67–71. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb00687.x>.
9. Johansson S.G. The History of IgE: From discovery to 2010. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):173–177. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0174-3>.
10. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(2):121–127. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=357§ion=4881>.
11. Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1020–1032. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150305>.
12. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F., Ravenna F., Barreiro E., Siafakas N.M. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):552–557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>.
13. Osborne M., Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):3. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61702-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61702-4).
14. Pearce N., Beasley R., Crane J., Burgess C., Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995;345(8941):41–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91159-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91159-6).
15. Kinoshita H., Kubota A., Kasuda S., Nishiguchi M., Ouchi H., Minami T. et al. An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(5):404–406. <https://doi.org/10.2298/vsp0805404k>.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225–1232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9).
17. Asher M.I., Stewart A.W., Mallol J., Montefort S., Lai C.K., Ait-Khaled N., Odhiambo J. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res*. 2010;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-8>.
18. Shaaban R., Zureik M., Soussan D., Neukirch C., Heinrich J., Sunyer J. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61446-4).
19. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;20:1–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17844873/>.
20. Brožek J.L., 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>.
21. Kwah J.H., Peters A.T. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):380–384. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4252>.
22. Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
23. Molimard M., Mala L., Bourdeix I., Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*. 2014;108(4):571–576. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>.

24. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. *Клиническая иммунология*. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с. <https://doi.org/10.17513/np.438>.
25. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443>.
26. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
27. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549–556. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
29. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;(1):21–36. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/view/138>.
30. Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В. и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020;30(6):782–796. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
31. Palomares Ó., Sánchez-Ramón S., Dávila I., Prieto L., Pérez de Llano L., Leonart M. et al. divergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1328. <https://doi.org/10.3390/ijms18061328>.
32. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., 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>.
33. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.035>.
34. Henriksen D.P., Boddte U., Sidenius K., Maltbaek N., Pedersen L., Madsen H. et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0>.
35. Pfaller B., José Yepes-Nuñez J., Agache I., Akdis C.A., Alsalamah M., Bavbek S. et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71–89. <https://doi.org/10.1111/all.14282>.
36. Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M., Jarjour N.N., Steel M., Chung K.F. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583–593. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1651OC>.
37. Van Rensen E.L., Evertse C.E., van Schadewijk W.A., van Wijngaarden S., Ayre G., Mauad T. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2009;64(1):72–80. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01881.x>.
38. Noga O., Hanf G., Brachmann I., Klucken A.C., Kleine-Tebbe J., Rosseau S. et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1493–1499. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.028>.
39. Simeone-Penney M.C., Severgnini M., Roza L., Takahashi S., Cochran B.H., Simon A.R. PDGF-induced human airway smooth muscle cell proliferation requires STAT3 and the small GTPase Rac1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(4):L698–L704. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00529.2007>.
40. Rabe K.F., Calhoun W.J., Smith N., Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy*. 2011;66(9):1142–1145. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
41. Dal Negro R.W., Micheletto C., De Ferrari L., Folli C., Chiappori A., Canonica G.W. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(2):475–484. <https://doi.org/10.1177/039463201202500217>.
42. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L., Rossi R., Di Silvestre D., Benazzi L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:6. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0143-1>.
43. Solidoro P., Patrucco F., de Blasio F., Brussino L., Bellocchia M., Dassetto D. et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
44. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
45. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Oguma T., Otsuka K. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a timeseries observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470.e2–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.004>.
46. Pan S., Conaway S.J., Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch Biochem Biophys*. 2019;663:109–119. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.002>.
47. Roth M., Zhao F., Zhong J., Lardinois D., Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0136549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136549>.
48. Roth M., Tamm M. The effects of omalizumab on IgE induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.022>.
49. Vennera M.D.C., Sabadell C., Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782–784. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
50. Baena-Cagnani C.E., Teijeiro A., Canonica G.W. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):267–271. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000161>.
51. Kim D.H., Park K.Y., Kim B.J., Kim M.N., Mun S.K. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(5):496–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x>.
52. Naclerio R.M., Baroody F.M., Pinto J.M. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.001>.
53. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck 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.e1–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.

References

1. Chuchalin A.G. *Bronchial asthma*. Moscow: Meditsina; 1985. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://studfile.net/preview/1564756/>.
2. Dahlén S.E. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med*. 2016;279(2):205–207. <https://doi.org/10.1111/joim.12466>.
3. Ishizaka T., Ishizaka K., Johansson S.G., Bennich H. Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies. *J Immunol*. 1969;102(4):884–892. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/102/4/884/tab-article-info>.
4. Ishizaka K., Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99(6):1187–1198. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/99/6/1187.long>.
5. Johansson S.G. Discovery and development of IgE assays. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(1 Suppl):60–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01828.x>.
6. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Buijzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x>.
7. Johansson S.G. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*. 1967;2(7523):951–953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90792-1).
8. Stanworth D.R. The discovery of IgE. *Allergy*. 1993;48(2):67–71. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb00687.x>.
9. Johansson S.G. The History of IgE: From discovery to 2010. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):173–177. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0174-3>.
10. Macharadze D.Sh. Modern clinical aspects of total and specific IgE evaluation. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2017;96(2):121–127. (In Russ.) Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=357§ion=4881>.
11. Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1020–1032. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150305>.

12. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F., Ravenna F., Barreiro E., Siafakas N.M. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):552–557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>.
13. Osborne M., Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):3. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61702-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61702-4).
14. Pearce N., Beasley R., Crane J., Burgess C., Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995;345(8941):41–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91159-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91159-6).
15. Kinoshita H., Kubota A., Kasuda S., Nishiguchi M., Ouchi H., Minami T. et al. An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(5):404–406. <https://doi.org/10.2298/vsp0805404k>.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225–1232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9).
17. Asher M.I., Stewart A.W., Mallol J., Montefort S., Lai C.K., Ait-Khaled N., Odhiambo J. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res*. 2010;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-8>.
18. Shaaban R., Zureik M., Soussan D., Neukirch C., Heinrich J., Sunyer J. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61446-4).
19. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;20:1–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17844873/>.
20. Brožek J.L., 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>.
21. Kwah J.H., Peters A.T. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):380–384. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4252>.
22. Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
23. Molimard M., Mala L., Bourdeix I., Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*. 2014;108(4):571–576. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>.
24. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Clinical immunology*. Krasnoyarsk: Polikor; 2020. 386 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/np.438>.
25. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443>.
26. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
27. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549–556. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
29. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I. et al. Guidelines of research biomarkers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;1(1):21–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/138>.
30. Nenasheva N.M., Averyanov A.V., Il'ina N.I., Avdeev S.N., Osipova G.L., Rubanik T.V. et al. Comparative Study of Biosimilar Genolair® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(6):782–796. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
31. Palomares Ó., Sánchez-Ramón S., Dávila I., Prieto L., Pérez de Llano L., Lleonart M. et al. diverEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1328. <https://doi.org/10.3390/ijms18061328>.
32. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., 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>.
33. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.035>.
34. Henriksen D.P., Bodtger U., Sidenius K., Maltbaek N., Pedersen L., Madsen H. et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0>.
35. Pfaller B., José Yepes-Nuñez J., Agache I., Akdis C.A., Alsalamah M., Bavbek S. et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71–89. <https://doi.org/10.1111/all.14282>.
36. Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M., Jarjour N.N., Steel M., Chung K.F. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583–593. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1651OC>.
37. Van Rensen E.L., Evertse C.E., van Schadewijk W.A., van Wijngaarden S., Ayre G., Mauad T. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2009;64(1):72–80. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01881.x>.
38. Noga O., Hanf G., Brachmann I., Kluckner A.C., Kleine-Tebbe J., Rosseau S. et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1493–1499. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.028>.
39. Simeone-Penney M.C., Severgnini M., Roza L., Takahashi S., Cochran B.H., Simon A.R. PDGF-induced human airway smooth muscle cell proliferation requires STAT3 and the small GTPase Rac1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(4):L698–L704. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00529.2007>.
40. Rabe K.F., Calhoun W.J., Smith N., Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy*. 2011;66(9):1142–1145. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
41. Dal Negro R.W., Micheletto C., De Ferrari L., Folli C., Chiappori A., Canonica G.W. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(2):475–484. <https://doi.org/10.1177/039463201202500217>.
42. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L., Rossi R., Di Silvestre D., Benazzi L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:6. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0143-1>.
43. Solidoro P., Patrucco F., de Blasio F., Brussino L., Bellocchia M., Dassetto D. et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
44. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
45. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Oguma T., Otsuka K. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a timeseries observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470.e2–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2014.06.004>.
46. Pan S., Conway S.J., Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch Biochem Biophys*. 2019;663:109–119. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.002>.
47. Roth M., Zhao F., Zhong J., Lardinois D., Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0136549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136549>.
48. Roth M., Tamm M. The effects of omalizumab on IgE induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2009.11.022>.
49. Vennema M.D.C., Sabadell C., Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782–784. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
50. Baena-Cagnani C.E., Teijeiro A., Canonica G.W. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):267–271. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000161>.
51. Kim D.H., Park K.Y., Kim B.J., Kim M.N., Mun S.K. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(5):496–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x>.
52. Naclerio R.M., Baroody F.M., Pinto J.M. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.001>.
53. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck 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.e1–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пульмонологии дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>; kniajeskaia@mail.ru

Анаев Эльдар Хусеевич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>; el_anaev@hotmail.com

Белевский Андрей Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; pulmobas@yandex.ru

Камелева Анастасия Андреевна, к.м.н., врач – аллерголог-иммунолог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>; yurenkova@mail.ru

Сафошкина Елена Викторовна, врач-пульмонолог, соискатель кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>; safelena@yandex.ru

Кириченко Наталья Дмитриевна, врач-пульмонолог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6547-8553>; loskutova83@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda P. Kniajeskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>; kniajeskaia@mail.ru

Eldar H. Anaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>; el_anaev@hotmail.com

Andrey S. Belevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; pulmobas@yandex.ru

Anastasia A. Kameleva, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>; yurenkova@mail.ru

Elena V. Safoshkina, Pulmonologist, Applicant for the Department of Pulmonology of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>; safelena@yandex.ru

Natalia D. Kirichenko, Pulmonologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6547-8553>; loskutova83@mail.ru