

Омализумаб – первый препарат генно-инженерной биологической терапии: новые ожидания и актуальность применения при бронхиальной астме

Н.П. Княжеская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Е.В. Сафошкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>, safelena@yandex.ru

А.А. Камелева², <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>, yurenkova@mail.ru

А.С. Белевский¹, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

Э.Х. Анаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

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

Признание того факта, что астма является сложным, многофакторным расстройством, привело к более серьезному фокусу на пациенте и на тех нарушениях его состояния, которые способствуют более или менее общей клинической выраженности заболевания. В патогенезе бронхиальной астмы определяются Т2- и не-Т2-эндотипы. Эндотип – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип бронхиальной астмы может лежать в основе нескольких фенотипов, так как является молекулярной основой фенотипов. Наиболее распространенным и очевидным фенотипом бронхиальной астмы является аллергический, или атопический. Открытие IgE стало новой эрой в понимании механизмов формирования аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы. Логично, что первым таргетным (целевым) препаратом для пациентов с тяжелой аллергической бронхиальной астмой стал омализумаб (анти-IgE-терапия). Клинические исследования убедительно продемонстрировали, что у пациентов с астмой, требующей терапии высокими дозами ингаляционных и (или) системных глюкокортикоидов, анти-IgE-терапия снижает частоту обострений, уменьшает степень тяжести астмы, а также позволяет отменять или значительно снижать дозы системных препаратов. Омализумаб уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов, эозинофилию в мокроте, что коррелирует со снижением фракции выдыхаемого оксида азота. Его применение модифицирует тяжелое течение аллергической астмы у детей и взрослых, снижает толщину стенки бронхов, увеличивает их просвет, что клинически проявляется увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Также доказан противовоспалительный эффект омализумаба.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эндотип, фенотип, таргетная терапия, анти-IgE-терапия, омализумаб, эозинофилия мокроты, модификация болезни

Для цитирования: Княжеская НП, Сафошкина ЕВ, Камелева АА, Белевский АС, Анаев ЭХ. Омализумаб – первый препарат генно-инженерной биологической терапии: новые ожидания и актуальность применения при бронхиальной астме. *Медицинский совет.* 2024;18(13):92–98. <https://doi.org/10.21518/ms2024-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omalizumab as the first drug of genetically engineered biological therapy: New expectations and relevance of use in bronchial asthma

Nadezhda P. Kniajeskaia^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Elena V. Safoshkina¹, <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>, Safelena@yandex.ru

Anastasia A. Kameleva², <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>, yurenkova@mail.ru

Andrey S. Belevsky¹, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

Eldar Kh. Anaev¹, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

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

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

Abstract

Recognition of the fact that asthma is a complex, multifactorial disorder has led to a more serious focus on the patient and on those disorders of his condition that contribute to the more or less general clinical severity of the disease. Recognition of the fact that asthma is a complex, multifactorial disorder has led to a more serious focus on the patient and on those disorders of his condition that contribute to the more or less general clinical severity of the disease. So, in the pathogenesis

of bronchial asthma, T2 and non-T2 endotypes of asthma are determined. By definition, a disease endotype is a subtype of a disease determined by a unique or distinctive functional or pathophysiological mechanism. One endotype of asthma may underlie several phenotypes, since the endotype is the molecular basis of phenotypes. The most common and obvious phenotype of bronchial asthma is allergic or atopic. The discovery of IgE also opened a new era in the understanding of the mechanisms of the formation of allergic diseases, including asthma. It is logical that the first targeted (targeted) drug for patients with severe allergic bronchial asthma was omalizumab (anti-IgE therapy). Clinical studies have demonstrated conclusively that in patients with asthma requiring high-dose inhaled corticosteroids and/or systemic glucocorticosteroids, anti-IgE therapy reduces exacerbation rates, reduces asthma severity, and allows withdrawal or significant lower doses of systemic drugs. Omalizumab reduces eosinophilic infiltration of the submucosal layer of the bronchi, eosinophilia in sputum, which correlates with a decrease in the fraction of exhaled nitric oxide. Omalizumab modifies the severe course of allergic asthma in children and adults, reduces the thickness of the bronchial wall, increases the lumen of the bronchi (special CT studies), which is clinically manifested by an increase in FEV1. The anti-inflammatory effect of omalizumab has also been proven.

Keywords: bronchial asthma, endotypes, phenotypes, targeted therapy, anti-IgE therapy, omalizumab, sputum eosinophilia, disease modification

For citation: Kniajeskaia NP, Safoshkina EV, Kameleva AA, Belevsky AS, Anaev EK. Omalizumab as the first drug of genetically engineered biological therapy: New expectations and relevance of use in bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-249>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Древнегреческий врач Гиппократ впервые дал описание болезни под названием «астма» в IV в. до н. э. В переводе с греческого языка это слово означает «удушьё». Гиппократ искал ответы на вопросы, почему возникает бронхиальная астма (БА) и как ее лечить. Он считал, что причинами возникновения БА являются различные явления, например, сырость, холод и другие факторы внешней среды [1]. Другой известный врач Ибн Сина (Авиценна) в X–XI вв. н. э. описал БА как хроническую болезнь, сопровождающуюся внезапными приступами удушья, которые своим спастическим характером похожи на приступы эпилепсии. Ван Гельмонт в XVI–XVII вв. отметил, что приступы БА провоцируются вдыханием домашней пыли и жареной рыбой, а также провел параллель между приступами астмы и дерматитом как различными проявлениями аллергической реакции. Таким образом, уже в Средние века была отмечена роль аллергии в развитии астмы и показана ее взаимосвязь с различными заболеваниями. Ван Гельмонт также предположил, что патологические процессы, связанные с БА, происходят в бронхах. Как показало время, блестящие догадки бельгийского ученого и врача были абсолютно правильными [1]. В 1698 г. Джон Флойер, английский врач и доктор медицины, впервые определил бронхоконстрикцию как причину появления свистящего дыхания. Ему также принадлежат описания приступов БА и их связь с потенциальными триггерами. Английский врач XIX в. Генри Хайд Солтер утверждал, что частые и тяжелые приступы удушья не могут долго существовать без нанесения необратимого повреждения легким, что в настоящее время известно как ремоделирование дыхательных путей. В первой половине XX в. американский врач Френсис Ракеманн был первым, кто подчеркнул гетерогенность астмы. Длительное время он был президентом Общества по изучению астмы и сопутствующих заболеваний и Американской ассоциации по изучению аллергии. Именно ему принадлежит описание двух клинических фенотипов БА: внешнего, предположительно

вызванного аллергенами и более молодым началом заболевания, и внутренней астмы, обусловленной факторами, свойственными самому организму. Второй фенотип также связан с более зрелым возрастом начала заболевания [2].

Признание того факта, что астма является сложным, многофакторным расстройством, привело к более серьезному фокусу на пациенте и различных нарушениях функционирования, которые способствуют более или менее общей клинической выраженности заболевания. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип – это молекулярная основа фенотипов¹ [3–5]. На сегодняшний день выделяют не только эозинофильный, но и неэозинофильный эндотип БА. Итак, в патогенезе БА определяются T2- и не-T2-эндотипы астмы. Согласно определению, эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. В GINA-2014 дано следующее определение БА: это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно диагностируется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, которые варьируют по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей² [6]. Это определение с фокусом на пациентов сохранено и в GINA-2023³ [7].

РОЛЬ IGE В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Открытие иммуноглобулина E (IgE) стало новой эрой в понимании механизмов формирования аллергических заболеваний, в том числе БА. IgE у больных аллергическими (атопическими) заболеваниями был одновременно

¹ GINA. The Global Asthma Report 2014. Available at: http://globalasthmareport.org/2014/Global_Asthma_Report_2014.pdf.

² Ibid.

³ 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

открыт двумя группами ученых под руководством К. Ishizaka (США) и S.G. Johansson (Швеция) в 1966 и 1967 гг. Было установлено, что при реакции гиперчувствительности немедленного типа в организме выявляются специфические антитела (реагины), обладающие способностью sensibilizировать собственные ткани. Эти антитела не относились ни к одному из известных к тому времени классов Ig. Выделенный ими белок, имевший активность реагинов, был назван IgE. За его открытие исследователи были номинированы на получение Нобелевской премии, и хотя они ее не получили, с этого времени аллергология как клиническая дисциплина стала развиваться во всех странах мира.

Концентрация IgE в сыворотке крови здоровых людей в среднем составляет 0,25 мг/л, а у больных atopическими заболеваниями – в десятки и даже сотни раз больше [6–10]. Условием развития atopического 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 лиц [11–13]. Следует помнить, что повышение IgE ассоциируется не только с аллергическими заболеваниями, но и с паразитарными инвазиями, что требует серьезного и взвешиваемого анализа клинической ситуации с учетом возможности диагностики и дальнейшего лечения [14, 15]. Тем не менее повышение уровня IgE предусматривает поиск «виновных» аллергенов. Чаще всего для этого применяется метод постановки кожных скарификационных проб. Следует помнить, что при их проведении существует вероятность получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Наиболее информативный из лабораторных методов из наиболее широко используемых для диагностики аллергии – это определение аллергенспецифических IgE. Однако обнаружение IgE-антител к определенному аллергену не говорит о его ответственности за клиническую симптоматику заболевания. Для выставления окончательного диагноза необходимо сопоставить клиническую картину с результатами лабораторных и инструментальных исследований [16, 17].

При аллергических заболеваниях, в том числе при БА, после первого контакта с аллергеном (антигеном) в ответ на него В-лимфоциты организма продуцируют специфические антитела класса IgE. При повторном контакте с ним концентрация IgE в сыворотке крови резко возрастает, Fc-фрагмент IgE соединяется с Fc-рецепторами – высокоаффинным FcR 1-го типа (FcεR1) на поверхности циркулирующих базофилов, дендритных клеток, клеток Лангерганса, в меньшей плотности и более низкой аффинностью – с рецептором FcεR 2-го типа (FcεR2) на В-клетках, моноцитах и эозинофилах. В результате антиген-активированные тучные клетки высвобождают биоактивные медиаторы

аллергии (гистамин, фактор некроза опухоли α, простагландин D2 и др.), которые способствуют формированию патологического процесса. При этом образовавшиеся антитела считаются ключевыми медиаторами патогенеза IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Sensibilization организма происходит в основном в лимфоидной ткани, однако IgE-продуцирующие В-клетки вырабатываются также в слизистой оболочке дыхательных путей. Продукция IgE (в дополнение к IgA) происходит в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и слизистой оболочке носа [18–21].

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время врачам важно научиться определять T2- и не-T2-эндотипы БА. Большинство из имеющихся на сегодняшний день таргетных или генно-инженерных биологических препаратов назначаются только при T2-эндотипе (реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб) [21]. И лишь один препарат, недавно зарегистрированный в России, предназначен для лечения тяжелой астмы независимо от фенотипа заболевания – тезепелумаб. Но первым из семейства генно-инженерной биологической терапии для лечения тяжелой аллергической астмы был препарат омализумаб (анти-IgE).

Анти-IgE (омализумаб) – пример фенотип-специфического лечения аллергической БА. Пациенты с тяжелой БА в 40–50% случаев относятся к фенотипу тяжелой atopической БА [22]. У таких пациентов наблюдается широкий спектр sensibilization к аллергенам, высокий уровень IgE в крови и сопутствующие заболевания – аллергический ринит, atopический дерматит и др. Именно тяжелая аллергическая астма является целевым фенотипом для анти-IgE-терапии в настоящее время [23–25]. Омализумаб стал препаратом, который рекомендован пациентам с неконтролируемой atopической БА. С июня 2003 г. омализумаб одобрен FDA (U.S. Food and Drug Administration) для лечения пациентов с аллергической (IgE-опосредованной) астмой среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля на базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами (ИГКС) и длительно действующими β₂-агонистами. В 2007 г. в России разрешено применение омализумаба у взрослых и детей старше 6 лет. Введение омализумаба в клиническую практику открыло новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы астмы.

Действие омализумаба направлено на рецепторсвязывающую 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 FcεR1 на поверхности клеток, что усиливает эффект препарата путем значительного снижения дегрануляции тучных клеток. Таким образом, применение омализумаба способствует снижению экспрессии высокоаффинных

IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также уровней решающих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при atopической БА [26].

АТОПИЯ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Синергетически развитию обострений астмы способствуют атопия и вирусные инфекции дыхательных путей. Омализумаб, связывая IgE, 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 [27]. В недавнем исследовании 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 среди астматиков, у которых наблюдался высокий уровень общего сывороточного IgE. Анти-IgE-терапия уменьшала симптомы со стороны нижних дыхательных путей и улучшала показатели функции внешнего дыхания в острую фазу с наиболее выраженным эффектом в течение первых 4 дней вирусной инфекции. В течение первых 8 нед. пациенты, которые получали омализумаб, достигли лучшего контроля астмы: наблюдалось значительное снижение FeNO по сравнению с группой плацебо, уровень эозинофилии крови снизился в группе омализумаба уже к 4-му дню после инокуляции риновирусом [28].

Беременные женщины находятся в группе риска по вирусным обострениям БА, особенно вызванным вирусом гриппа. ИГКС уменьшают риск обострений астмы у беременных пациенток (уровень доказательности A), 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 ребенка [29, 30]. Проведенные исследования показали, что лечение омализумабом пациентов с atopической БА уменьшает количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает. Также отмечено снижение инфильтрации тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов [31–33].

ВОЗМОЖНОСТЬ МОДИФИКАЦИИ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Болезнь-модифицирующая терапия – это направленная на фундаментальные механизмы патогенеза БА и (или) патологические изменения в дыхательных путях терапия. В долгосрочной перспективе она 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.

В одном из исследований изучалось влияние длительной анти-IgE-терапии на утолщение ретикулярной базальной мембраны (БМ) и эозинофильную инфильтрацию в биоптатах бронхов у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Толщину БМ и эозинофилы измеряли с помощью анализа изображений под световым микроскопом. Было получено значительное уменьшение толщины БМ и ее инфильтрации эозинофилами на фоне анти-IgE-терапии. Но корреляции между уменьшением эозинофилов и толщины БМ обнаружено не было [34, 35].

В исследовании с лабораторными животными изучалось влияние омализумаба на толщину БМ. У мышей, получавших анти-IgE-терапию одновременно с клещами домашней пыли, наблюдалось достоверное уменьшение воспаления в дыхательных путях в сравнении с мышами, получавшими только клещей домашней пыли или клещей + IgG, что подтверждено анализом мокроты и морфологическим исследованием базальной мембраны.

В исследовании M. Hoshino и J. Ohtawa пациентов с тяжелой персистирующей астмой, получавших базисную терапию (n = 14) и омализумаб (n = 14), сравнивали с пациентами с аналогичной базисной терапией без омализумаба (n = 16); исследование длилось 16 нед. С помощью компьютерной томографии (КТ) были оценены следующие размеры дыхательных путей: площадь стенки дыхательных путей, скорректированная на площадь поверхности тела; процентная площадь стенки; толщина стенки и площадь просвета в правом верхушечном сегментарном бронхе. Также оценивали долю эозинофилов в индуцированной мокроте, функцию легких и использовали опросник качества жизни при астме (AQLQ). В группе омализумаба отмечено значительное снижение толщины стенки бронхов, а также увеличение их просвета (n = 14). Также в этой группе было отмечено значительное снижение эозинофилии мокроты, увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 200 мл и улучшение показателей качества жизни по AQLQ, которые коррелировали с изменениями КТ-параметров бронхов [36]. Подобные результаты получены 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, отражающих снижение толщины стенки бронхов и увеличение их просвета. Эти изменения коррелировали со снижением фракции выдыхаемого оксида азота и уменьшением числа эозинофилов в мокроте. Эти данные свидетельствуют о том, что омализумаб уменьшает толщину стенки дыхательных путей и воспаление в них [37]. Полученные сведения дали возможность предположить, что анти-IgE-терапия может быть эффективным средством для улучшения функции легких и предотвращения структурных изменений у больных БА [36–38].

Вопрос о возможности омализумаба влиять на естественное течение БА остается актуальным и привлекает внимание огромного числа специалистов. M.D.C. Vennera et al. в открытом проспективном исследовании оценивали

устойчивость ответа у пациентов на фоне отмены омализумаба: 49 пациентов добровольно согласились прекратить лечение омализумабом после 6 лет терапии. Было введено понятие рецидива заболевания. Рецидив БА определяли как любое тяжелое обострение астмы, связанное с потерей контроля над астмой. Перенесли рецидив в течение первого года наблюдения 12 пациентов, 7 – в течение 13 и 48 мес. Эти результаты свидетельствуют о том, что 60% пациентов, принимавших омализумаб в течение 6 лет, сохраняют контроль астмы на протяжении 4 лет после отмены препарата [39].

В другом исследовании, которое проводилось у детей, также показана возможность модификации течения БА. Терапия омализумабом продолжалась в течение 1 года. После ее отмены наблюдение за детьми продолжалось в течение 4 лет. В первые 3 года у детей отсутствовали симптомы БА, потребность в ИГКС и препаратах по потребности соответствовала контролю над астмой. Полученные данные весьма оптимистичны, так как доказывают, что при помощи омализумаба возможно потенциально модифицировать естественное течение БА [40]. Эффективность омализумаба при тяжелой БА высокая и хорошо документирована, однако оптимальная продолжительность лечения остается неясной. Дальнейшие исследования, вероятно, ответят на эти важные вопросы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Омализумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами на тучных клетках, базофилах и других участниках

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. Особенно важно подчеркнуть безопасность омализумаба. Размеры образующихся комплексов «омализумаб – IgE» не активны, не влияют на комплемент и не представляют иммуногенной опасности [41, 42]. Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающий противоаллергическим и противовоспалительным действием с высоким профилем безопасности.

При включении омализумаба в терапию пациентов с тяжелой атопической БА отмечено значительное снижение не только обострений заболевания, но и зависимости пациентов от постоянного приема оральных ГКС, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов [42, 43]. Более 15 лет опыта применения препарата омализумаб и более 1,3 млн пациенто-лет экспозиции подтвердили безопасный профиль терапии [29]. Более того, препарат способствует модификации БА. Большой интерес представляет изучение его эффективности у пациентов с другими аллергическими заболеваниями и его болезнь-модифицирующего влияния на аллергическую БА в целом. Недавние исследования подтвердили, что омализумаб является эффективным решением при хронической идиопатической крапивнице [44, 45], аллергическом рините [46–48] и полипозе носа [49, 50].



Поступила / Received 10.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2024
Принята в печать / Accepted 05.06.2024

Список литературы / References

- Hippocrates. The sacred disease. In: *The genuine works of Hippocrates*. New York: Dover; 1868; pp. 355–370.
- Гармаш ВЯ, Куликов СА. История развития представлений о бронхиальной астме. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):298–307. <https://doi.org/10.23888/HMJ201862298-307>.
- Garmash VYa, Kulikov SA. The history of the concept of bronchial asthma. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):298–307. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ201862298-307>.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61452-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61452-X).
- Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242(1):220–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x>.
- Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99(6):1187–1198. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.99.6.1187>.
- Johansson SG. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*. 1967;290(7523):951–953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90792-1).
- Ishizaka K, Ishizaka T. IgE and reaginic hypersensitivity. *Ann N Y Acad Sci*. 1971;190:443–456. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1971.tb13554.x>.
- Johansson SG. 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>.
- Johansson SG. 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>.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>.
- Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(16 Suppl):4–32. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x>.
- Halken S, Jacobsen HP, Høst A, Holmenlund D. The effect of hypo-allergenic formulas in infants at risk of allergic disease. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(1 Suppl):S77–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8647067/>.
- Bell RG. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol*. 1996;74(4):337–345. <https://doi.org/10.1038/icb.1996.60>.
- Santiago HC, Nutman TB. Human Helminths and Allergic Disease: The Hygiene Hypothesis and Beyond. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(4):746–753. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0348>.
- Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015;70(1):41–48. <https://doi.org/10.1111/all.12523>.
- Nam YH, Lee SK. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):608–613. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.03.005>.
- Moñino-Romero S, Lexmond WS, Singer J, Bannert C, Amoah AS, Yazdanbakhsh M et al. Soluble FcεRI: A biomarker for IgE-mediated diseases. *Allergy*. 2019;74(7):1381–1384. <https://doi.org/10.1111/all.13734>.
- Krishnan KR, Peterson EL, Wegienka G, Havstad S, Johnson CC, Zoratti EM, Ownby DR. Pattern of allergen-specific IgE sensitization relative to total serum IgE concentration in young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(5):401–403. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.09.014>.
- Мачарадзе ДШ. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(2):121–127. Режим доступа: <https://pediatryjournal.ru/archive/?show=357§ion=4881>.
- Macharadze DSh. Modern clinical aspects of total and specific IgE evaluation. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(2):121–127. (In Russ.) Available at: <https://pediatryjournal.ru/archive/?show=357§ion=4881>.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW 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>.
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
 23. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster Analysis on Longitudinal Data of Patients with Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):967–978.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.027>.
 24. 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>.
 25. Henriksen DP, Boddiger 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>.
 26. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF 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>.
 27. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):408–416. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02191.x>.
 28. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Borish L, Murphy DD, Carper HT 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>.
 29. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, Akdis CA, Alsalama 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>.
 30. Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3149–3155. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.08.015>.
 31. Van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, 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>.
 32. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, 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):1495–1499. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.028>.
 33. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttrop N, Noga O. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy*. 2006;61(9):1141–1144. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01180.x>.
 34. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C, Chiappori A, Canonica GW. 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>.
 35. 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>.
 36. 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>.
 37. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Oguma T, Otsuka K et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2014.06.004>.
 38. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy*. 2011;66(9):1142–1151. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
 39. Vennera MDC, 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>.
 40. Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. 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>.
 41. Pelaia C, Calabrese C, Barbuti S, Busceti MT, Preiano M, Gallelli L et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: Results of a 5-YEAR single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.002>.
 42. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>.
 43. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, Abraham I. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(4):425–448. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1438406>.
 44. Goswamy VP, Lee KE, McKernan EM, Fichtinger PS, Mathur SK, Viswanathan RK. Omalizumab for treatment of idiopathic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):605–611.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.07.017>.
 45. Vashisht P, Casale T. Omalizumab for treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(6):933–945. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.795943>.
 46. Zhang Y, Yan B, Zhu Z, Wang X, Song X, Zhu D et al. Efficacy and safety of stapokibart (CM310) in uncontrolled seasonal allergic rhinitis (MERAK): an investigator-initiated, placebo-controlled, randomised, double-blind, phase 2 trial. *eClinicalMedicine*. 2024;69:102467. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102467>.
 47. 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):110–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.
 48. Naclerio RM, Baroody FM, Pinto JM. 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>.
 49. Labrosse R, Graham F, Des Roches A, Bégin P. The Use of Omalizumab in Food Oral Immunotherapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(3):189–199. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0420-z>.
 50. Naclerio RM, Baroody FM, Pinto JM. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.П. Княжеская
 Концепция и дизайн исследования – Н.П. Княжеская
 Написание текста – Н.П. Княжеская, А.А. Камелева, Е.В. Сафошкина
 Сбор и обработка материала – Н.П. Княжеская, А.А. Камелева, Е.В. Сафошкина
 Обзор литературы – Н.П. Княжеская, Э.Х. Анаев
 Анализ материала – А.С. Белевский
 Редактирование – Э.Х. Анаев
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Белевский

Contribution of authors:

Concept of the article – Nadezhda P. Kniajeskaia
 Study concept and design – Nadezhda P. Kniajeskaia
 Text development – Nadezhda P. Kniajeskaia, Anastasia A. Kameleva, Elena V. Safoshkina
 Collection and processing of material – Nadezhda P. Kniajeskaia, Anastasia A. Kameleva, Elena V. Safoshkina
 Literature review – Nadezhda P. Kniajeskaia, Eldar Kh. Anaev
 Material analysis – Andrey S. Belevsky
 Editing – Eldar Kh. Anaev
 Approval of the final version of the article – Andrey S. Belevsky

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kniajeskaia@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; safelena@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; yurenkova@mail.ru

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; pulmobas@yandex.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; eL_anaev@hotmail.com

Information about the authors:

Nadezhda P. Kniajeskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kniajeskaia@mail.ru

Elena V. Safoshkina, Pulmonologist, Applicant for the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; safelena@yandex.ru

Anastasia A. Kameleva, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; yurenkova@mail.ru

Andrey S. Belevsky, 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; pulmobas@yandex.ru

Eldar Kh. Anaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; eL_anaev@hotmail.com