

И.И. ВОРЖЕВА¹, к.м.н., Л.А. ХАШКИНА²¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России² Иркутская государственная клиническая больница №10

РОЛЬ ОМАЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АСТМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ МЕЛКИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ФИКСИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При аллергической астме IgE играет фундаментальную роль в развитии и поддержании хронического воспаления, приводящего к ремоделированию дыхательных путей, снижению функции легких, развитию фиксированной бронхиальной обструкции и резистентности к терапии. Приводятся литературные данные и клиническое наблюдение эффективности омализумаба – препарата анти-IgE-терапии при тяжелой терапевтически резистентной аллергической астме с фиксированной бронхиальной обструкцией.

Ключевые слова: тяжелая аллергическая астма, иммуноглобулин E, ремоделирование, анти-IgE-терапия, омализумаб.

I.I. VORZHEVA¹, PhD in medicine, L.A. KHASHKINA²¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of RF² Irkutsk State Clinical Hospital No.10

OMALIZUMAB RIKE IN THERAPY OF GRAVE THERAPEUTICALLY RESISTENT ALLERGIC ASTHMA WITH INVOLVEMENT OF SMALL RESPIRATORY WAYS AND FIXED BRONCHIAL OBSTRUCTION. A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

In allergic asthma IgE plays a fundamental role in the development and maintenance of chronic inflammation, leading to remodelling of the airways, reduced lung function, development of fixed bronchial obstruction and resistance to therapy. Authors present literature data and clinical observation of the effectiveness of omalizumab-drug anti-IgE therapy in severe therapy-resistant allergic asthma with fixed airflow obstruction.

Keywords: grave allergic asthma, Immunoglobulin E, remodeling, anti-IgE-therapy, omalizumab.

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся вариабельностью течения, клинических и функциональных признаков, различными патофизиологическими механизмами воспаления. В руководстве GINA выделены пять фенотипов БА (аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной бронхиальной обструкцией, при ожирении), которые определяются на основании клинико-функциональных критериев и биологических маркеров [1, 2]. Аллергическая БА (АБА) – наиболее частый фенотип, составляющий у детей 96–98%, а у взрослых – 49–86% от всех форм заболевания. АБА дебютирует, как правило, в детском, подростковом или молодом возрасте, к ее отличительным признакам относится сенсибилизация к аллергенам внешней среды, коморбидные аллергические заболевания. Повышение специфических IgE-антител относится к характерному биомаркеру АБА.

Степень тяжести БА (от легкой до тяжелой) определяется объемом и характером терапии, необходимой для достиже-

ния и поддержания контроля болезни, в соответствии со степенью лечения по GINA (*pus.*). Критериями тяжелой БА являются: контролируемое течение болезни только в пределах 4–5 ступени или отсутствие контроля, несмотря на указанный объем терапии [1, 2].

У больных АБА антигенная стимуляция активирует IgE-зависимый аллергический каскад: IgE играет фундаментальную роль в инициации, развитии и поддержании хронического воспаления, приводя в итоге к ремоделированию дыхательных путей (ДП), прогрессирующему снижению функции легких, развитию фиксированной бронхиальной обструкции и резистентности к терапии [3, 4]. Тяжесть течения БА, плохой контроль и частые обострения коррелируют с повышенным уровнем IgE [1, 3]. При этом IgE влияет на ремоделирование ДП не только опосредованно, индуцируя продукцию цитокинов клетками воспаления, участвующими в аллергической реакции, но и напрямую взаимодействуя с эпителиальными и гладкомышечными клетками бронхов, экспрессирующими рецепторы к IgE. В том

числе продемонстрирована способность клеток гладких мышц, полученных от больных БА и стимулированных IgE, отвечать усиленной пролиферацией, депозицией экстрацеллюлярного матрикса и коллагена [5, 6].

Другим свидетельством тяжелого течения АБА является персистирующая эозинофилия крови и/или мокроты, а увеличение числа эозинофилов может рассматриваться в качестве предиктора ее обострений. Содержание эозинофилов в мокроте коррелирует с бронхиальной гиперреактивностью (БГР) и выраженностью бронхиальной обструкции [1, 2]. Эозинофилы играют сложную и многообразную роль, начиная с антиген-представляющей функции в дебюте аллергических реакций до активного участия в качестве эффекторных клеток в хроническом IgE-зависимом воспалении ДП [7]. Следует подчеркнуть важную роль эозинофилов в ремоделировании бронхов, с которым связано тяжелое течение БА. Исследование бронхиальных биопсий показывает, что для эозинофильного воспаления характерны утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гиперплазия и/или гипертрофия гладкомышечных клеток, ангиогенез. Поэтому, кроме мониторинга клинических и функциональных проявлений БА, необходимо динамическое наблюдение за уровнем эозинофилии крови и мокроты [1, 2].

В настоящее время имеются многочисленные доказательства того, что частые дневные симптомы БА, повторяющиеся ночные эпизоды, плохой контроль, высокая БГР, увеличение числа обострений и потребности в системных кортикостероидах (СКС), развитие стероидозависимой БА ассоциированы с вовлечением мелких ДП [8]. Результаты трансбронхиальной биопсии демонстрируют, что мелкие ДП являются основным местом воспаления при тяжелой БА: инфильтрат состоит из эозинофилов, Т-лимфоцитов,

нейтрофилов и макрофагов. У пациентов с ночными симптомами БА в биоптатах или в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученных в ночное время, обнаружено значительно большее количество эозинофилов в дистальных ДП в сравнении с проксимальными.

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ. РОЛЬ ОМАЛИЗУМАБА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БА

Долгосрочными целями терапии БА являются [1, 9]:

- достижение хорошего контроля симптомов БА и поддержание нормального уровня активности пациента;
- минимизация риска будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лечения.

Учитывая характерное для БА переменное течение, рекомендуется применение ступенчатого подхода к терапии, основанного на постоянном мониторинге: исходная оценка контроля, подбор препаратов и наблюдение ответа на лечение. На 5-й ступени, при тяжелой, трудно контролируемой астме добавляется фенотип-ориентированная терапия (рис.).

Первым препаратом для персонализированной фенотип-специфической терапии АБА является омализумаб (ОМ) – гуманизированное моноклональное IgG-антитело к Fc-фрагменту молекулы IgE. ОМ связывается с циркулирующим (свободным) IgE и предотвращает его взаимодействие с высоко-аффинными рецепторами FcεR1 на тучных клетках и базофилах, что приводит к торможению развития аллергического воспаления на этапе инициации. Другим механизмом действия ОМ является его способность снижать экспрессию FcεR1 на базофилах и мастоцитах. Данный эффект имеет большое зна-

Рисунок. Ступенчатая терапия БА по GINA-2017 [1]



чение, поскольку снижается чувствительность этих клеток к аллергенной стимуляции; в ранней фазе тормозится высвобождение медиаторов и цитокинов, что приводит к уменьшению миграции и активации эозинофилов в поздней фазе аллергической реакции [3]. Тормозящее действие в отношении экспрессии FcεRI было также продемонстрировано на дендритных клетках, регулирующих способность «наивных» Т-клеток трансформироваться в Th2, что снижает выделение Th2-цитокинов и последующее воспаление. Кроме того, обнаружено, что ОМ влияет и на мембранные IgE-рецепторы В-клеток, вызывая у них состояние анергии, в результате чего IgE-несущие В-клетки не реагируют на антигенные стимулы.

Лечение ОМ не только приводит к связыванию циркулирующего IgE, но также вызывает топические эффекты: снижение местной продукции IgE и блокаду IgE, локализованного в лимфатических узлах. Таким образом, результатом анти-IgE-терапии является ослабление большинства ранних и поздних реакций аллергического ответа. Наконец, показан дополнительный эффект, обусловленный повышением экспрессии интерферонов плазматическими дендритными клетками посредством уменьшения связывания IgE с FcεRI на дендроцитах, который имеет большое клиническое значение при вирус-индуцированных обострениях БА, которые особенно часты у детей [3].

Данные о клинической эффективности и безопасности ОМ обобщены в ряде обзоров, в которых подробно анализируются результаты как рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так и проведенных в условиях реальной практики [3, 4, 10, 11]. В нескольких РКИ на крупных выборках больных (взрослых и детей) с тяжелой АБА, у которых терапия высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в сочетании с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) оказалась неэффективной, было убедительно показано, что дополнительное лечение ОМ улучшает контроль симптомов астмы, качество жизни пациентов, сокращает количество обострений, в том числе тяжелых. Значительно уменьшаются обращения за экстренной медицинской помощью и госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии. Заслуживают особого внимания данные о том, что у больных со стероидозависимой БА ОМ позволяет существенно снизить поддерживающую дозу СКС.

В реальной клинической практике при лечении ОМ в течение нескольких лет получены не менее впечатляющие результаты. В обзоре 24 исследований, включающих 4 117 взрослых пациентов из 32 стран, продемонстрированы следующие долгосрочные эффекты: уменьшение симптомов и достижение контроля БА, улучшение функции легких, значительное (до 80% после трех лет лечения) уменьшение частоты обострений, в том числе тяжелых, сокращение использования ресурсов здравоохранения (госпитализаций, обращений за неотложной помощью, уменьшение объема противоастматической терапии), улучшение качества жизни. Важно подчеркнуть, что ОМ имеет положительные кратко- и долговременные профили безопасности, а преимущества терапии сохраняются после прекращения инъекций до 2–4 лет, а в ряде случаев и дольше [11].

ВЛИЯНИЕ ОМАЛИЗУМАБА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учитывая роль эозинофилов в ремоделировании ДП, одной из целей проведенных клинических исследований было изучение эффекта анти-IgE-терапии на эозинофильное воспаление. Об ингибирующем влиянии ОМ на позднюю фазу аллергического ответа свидетельствует снижение содержания эозинофилов в индуцированной мокроте и биоптатах слизистой оболочки бронхов, увеличение апоптоза эозинофилов и снижение числа циркулирующих эозинофилов. Представлены и прямые доказательства влияния ОМ на ремоделирование ДП: в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных недавно, показана связь анти-IgE-терапии с уменьшением гиперплазии гладких мышц и толщины стенки бронхов [4, 12–14]. Так, у 8 больных тяжелой АБА до лечения ОМ через 12 и 36 месяцев терапии проводили биопсию бронхов с гистологическим, морфометрическим и протомным анализом биоптатов. У пациентов, ответивших на терапию ОМ улучшением клинических и функциональных параметров, наблюдалось значительное уменьшение толщины базальной мембраны бронхов, сопровождающееся снижением эозинофильной инфильтрации. В этой же группе уровни белков, специфически связанных с фиброзом и воспалением (белки гладкой мускулатуры и внеклеточного матрикса, включая периостин), снижались в 5–50 раз [12]. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у больных тяжелой АБА было показано, что на фоне лечения ОМ происходит значительное уменьшение толщины стенки бронхов, коррелировавшее с увеличением ОФВ1, снижением эозинофилии в индуцированной мокроте, а также уровнем оксида азота в альвеолярной фракции выдыхаемого воздуха, отражающей воспаление преимущественно мелких ДП [13, 14].

Результаты представленных исследований позволяют сделать вывод о том, что ОМ разрывает «порочный круг» индукции и поддержания IgE-зависимого воспаления, существенно влияет на ремоделирование, в том числе и мелких ДП [4, 8, 12–14]. Таким образом, на сегодняшний день имеются основания рассматривать ОМ в качестве лекарственного средства, модифицирующего болезнь.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА

Омализумаб зарегистрирован в РФ в 2007 г., в настоящее время включен в перечень ЖНВЛП (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Рекомендован для лечения бронхиальной астмы у детей старше 6 лет и взрослых. В соответствии с российским Согласительным документом по иммунобиологической терапии тяжелой АБА [15], принятие решения по каждому индивидуальному случаю должно быть экспертным и комиссионным, учитывая высокую стоимость лечения ОМ. Прежде чем начинать терапию, необходимо убедиться в корректности постановки диагноза тяжелой АБА, исключить альтернативные диагнозы, неконтролируемые коморбидные состояния, несоблюде-

ние режима назначенного лечения, неправильную технику ингаляции, психоэмоциональные факторы и др.

Кандидатом для назначения омализумаба является пациент [15]:

- страдающий среднетяжелой/тяжелой неконтролируемой АБА;
- имеющий подтвержденную сенсibilизацию к одному или нескольким круглогодичным аллергенам (положительный кожный прик-тест или тест *in vitro*);
- имеющий в анамнезе тяжелые обострения астмы, несмотря на постоянное использование высоких доз ИКС и ДДБА;
- получавший неоднократно курсы СКС для купирования обострений астмы;
- с уровнем общего IgE, определяемого в сыворотке крови, от 30 до 1500 МЕ/мл.

Перед началом терапии ОМ следует исключить сопутствующие паразитарные заболевания, так как блокада IgE может привести к их прогрессированию. Необходимо наблюдение за больным в течение 2 ч после каждого подкожного введения препарата в связи с возможным риском развития нежелательных явлений, основную часть которых составляют невыраженные местные реакции. Лечебный эффект в реальной практике, так же как и в клинических исследованиях, у пациентов с бронхиальной астмой оценивается не ранее чем через 12 недель от начала терапии.

Клиническое наблюдение. Больная Р., дата рождения 05.08.1986. Инвалид 3-й группы. Инженер-геодезист, работает в условиях офиса. Рост 161 см, вес 51 кг.

История заболевания. В возрасте 1 года появились признаки атопического дерматита и первый приступ бронхиальной обструкции. В 1,5 года был установлен диагноз БА, которая сразу приняла персистирующее течение. С 2 лет круглогодичный аллергический ринит (АР), отмечаются выраженные сезонные обострения БА и АР в мае-июле.

Аллергологическое обследование: полисенсibilизация (дерматофагоидные клещи, эпидермис кошки, пыльца деревьев, злаковых трав). Отмечается четкое триггерное действие перечисленных аэроаллергенов. Имеются признаки пищевой гиперчувствительности, а также лекарственной аллергии к пенициллину.

С 15 лет для лечения БА назначались различные ИКС в максимальных дозах. С 19 лет постоянная терапия ИКС + ДДБА: флутиказона пропионат/сальметерол (ФП/С) в суточной дозе 1000 мкг по ФП, тем не менее наблюдались обострения, требовавшие применения СКС и госпитализаций. В 2011 г. (в 24 года) во время одного из обострений БА – спонтанный пневмоторакс и операция – резекция средней доли правого легкого в связи с буллезной эмфиземой. Патоморфологическое исследование операционного материала (22.03.2011): хронический бронхиолит с дилатацией просвета, фокусы пневмосклероза и эмфиземы с наличием мелких булл.

Проведено обследование для исключения возможного сочетания АБА с первичной эмфиземой легких, результаты отрицательные.

С 2012 г. увеличение объема терапии БА – к ФП/С добавлен будесонид суспензия 1000 мкг/сутки. Течение БА осталось неконтролируемым: ежедневные симптомы и частые ночные эпизоды, потребность в короткодействующих бета-агонистах (КДБА) 3–4 раза в сутки, низкая толерантность к физической нагрузке. Обострения несколько раз в год, 2–4 курса амбулаторного приема СКС в течение года (40 мг преднизолона внутрь с постепенным снижением и отменой); кроме того, 1–2 госпитализации с применением высоких доз СКС парентерально. В 2015 г. перенесла три тяжелых обострения, требовавших лечения в стационаре, сформировалась стероидозависимость – невозможность отмены преднизолона при снижении дозы до 5 мг.

Пациентка высококомплаентна, базисную терапию БА и АР (назальные КС) проводит постоянно, техника ингаляции правильная. Домашнего контакта с кошкой нет, соблюдает правила гипоаллергенного быта и специфической элиминационной диеты. Сопутствующих неконтролируемых заболеваний и психологических проблем, которые могли бы повлиять на тяжелое течение БА, у нее нет. Не курит. Замужем, имеет дочь.

Данные дополнительных методов обследования (декабрь 2015 г.): эозинофилия крови 15% (1335 клеток/мкл); эозинофилия мокроты 10%, обнаружены спирали Куршмана; общий IgE 262 МЕ/мл.

КТВР: стенки бронхиол преимущественно нижних долей, с «муфтообразными» участками утолщения стенок.

Бодиплетизмография: ОЕЛ 124,6% от должного; ООЛ 251,6% от должного; ООЛ/ОЕЛ 199,8%; сопротивление выдоха 208,5%. Резкое повышение остаточного объема легких, характерное для гиперинфляции/«воздушных ловушек». Показатели спирометрии до лечения ОМ представлены в *таблице 1*.

Таким образом, у пациентки наблюдалась тяжелая АБА с неконтролируемым терапевтически резистентным стероидозависимым течением, с выраженным эозинофильным воспалением, с поражением мелких дыхательных путей и фиксированной бронхиальной обструкцией, о чем свидетельствует стойкое снижение соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (0,53–0,58).

Таблица 1. Спирометрия: данные до лечения омализумабом

Показатель	Октябрь 2014	Июнь 2015	Декабрь 2015
ФЖЕЛ (% должного)	67	90	83
ОФВ1 (% должного)	37	51	33
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,54	0,53	0,58
ΔОФВ1 после КДБА (%)	21	12	5
Объем базисной терапии БА	преднизолон 5 мг/день ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг/день	преднизолон 10 мг/день ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг/день	преднизолон 25 мг/день ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг/день

Таблица 2. Динамика показателей спирометрии и эозинофилии крови на фоне терапии омализумабом

Показатель	Октябрь 2016 исходные данные	Февраль 2017 16 недель терапии ОМ	Апрель 2017 24 недели терапии ОМ	Июль 2017 36 недель терапии ОМ
Объем базисной терапии БА	ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг 2–3 раза в неделю тиотропия бромид 5 мкг/день монтелукаст 10 мг/день	омализумаб 300 мг 1 раз в 4 недели ФП/С 100/1000 мкг/день тиотропия бромид 5 мкг/день	омализумаб 300 мг 1 раз в 4 недели ФП/С 100/1000 мкг/день тиотропия бромид 5 мкг/день	омализумаб 300 мг 1 раз в 4 недели ФП/С 100/1000 мкг/день тиотропия бромид 5 мкг/день
ФЖЕЛ (% должного)	98	99	112	99
ОФВ1 (% должного)	64	65	91	82
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,56	0,57	0,71	0,73
ΔОФВ1 после КДБА (%)	8	14	1	4
Эозинофилы крови в 1 мкл	805	584	51	299

В декабре 2015 г. было пересмотрено базисное лечение в соответствии с современными принципами терапии тяжелой БА (рис.). К преднизолону, ФП/С и будесониду добавлен монтелукаст 10 мг/день и тиотропия бромид 5 мкг/день. Рекомендовано лечение омализумабом; после решения вопроса льготного предоставления препарата терапия начата в октябре 2016 г. К этому времени на фоне добавления тиотропия бромид и монтелукаста удалось постепенно отказаться от постоянного приема преднизолона. Однако у пациентки сохранялась ежедневная потребность в КДБА, дополнительное применение небулизированного будесонида несколько раз в неделю, снижение физической активности, значительные нарушения функции дыхания с фиксированной бронхиальной обструкцией, выраженная эозинофилия крови.

С октября 2016 г. проводится лечение омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели. За время лечения отмечена отчетливая положительная динамика: не было обострений, требовавших СКС и госпитализаций, отсутствовали ночные симптомы, резко уменьшилась потребность в КДБА (до 1–2 раз в неделю), сократился объем базисной терапии, исчезла необходимость в дополнительных ингаляциях будесонида,

выросла физическая активность. Обращает на себя внимание снижение эозинофилии крови и параллельное выраженное улучшение функции легких (табл. 2). Инъекции ОМ не вызывают каких-либо местных или системных реакций.

В мае-июне 2017 г. пациентка отмечала незначительное ухудшение, связанное с пылением деревьев и злаковых трав (в прошлом в это время у нее отмечались тяжелые обострения, требовавшие высоких доз СКС и нередко госпитализации). В этом году в период цветения необходимости в усилении базисной терапии не было, показатели функции легких существенно не снижались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение еще раз демонстрирует, что анти-IgE-терапия ОМ является высокоэффективным методом лечения тяжелой терапевтически резистентной АБА, в том числе при вовлечении мелких ДП. По-видимому, преодоление многолетней фиксированной бронхиальной обструкции в данном случае может быть связано с модифицирующим действием ОМ на хроническое аллергическое воспаление и ремоделирование ДП.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017 // <http://www.ginasthma.org>.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014, 43: 343–373.
- Palomares O, Sanchez-Ramon S, Davila I et al. dIverEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, 18: 1328.
- Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur Respir Rev*, 2015, 24: 594–601.
- Roth M, Zhong J, Zumkeller C et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS ONE*, 2013, 8: e56015.
- Redhu NS, Shan L, Al-Subait D et al. IgE induced proliferation in human airway smooth muscle cells: Role of MAPK and STAT3 pathways. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2013, 9: 41.
- Черняк Б.А., Воржева И.И. Эозинофилы и аллергия. *Российский Аллергологический Журнал*, 2013, 4: 3–12.
- Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Research and Practice*, 2015, 1: 13.
- Российское респираторное общество, Педиатрическое респираторное общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
- Княжеская Н.П., Белевский А.С., Осипова Г.Л., Фабрика М.П. Таргетная терапия бронхиальной астмы: в фокусе внимания омализумаб. *Практическая пульмонология*, 2015, 2: 32–38.
- Abraham I, Alhossan A, Lee C S et al. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*, 2016, 71: 593–610.
- Riccio AM, Mauri P, De Ferrari 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.
- Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*, 2012, 83: 520–528.
- Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113: 470–475.
- Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Емельянов А.В. и др. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой атопической бронхиальной астме в России (Согласительный документ). *Российский Аллергологический Журнал*, 2014, 4: 26–27.