

Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба

Г.А.Новик¹, С.Н.Авдеев², Ю.В.Соловкина³, ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Общество с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма»: 125315, Россия, Москва, Ленинградский пр-т, 72, корп. 3

Резюме

В последние годы в терапии хронических заболеваний наблюдается смена парадигмы лечения со смещением фокуса с симптом-ориентированного подхода на болезнь-модифицирующий. Бронхиальная астма (БА), которая относится к группе хронических заболеваний, не стала исключением. В настоящее время общепринятый подход к дихотомической классификации терапии БА на препараты для профилактики обострений и облегчения симптомов не позволяют отразить их болезнь-модифицирующий потенциал. Понятие «болезнь-модифицирующая терапия БА» может рассматриваться не только с позиции влияния на ремоделирование дыхательных путей (ДП), но и как возможность модифицировать естественное течение БА. Среди биологической терапии наиболее изучено болезнь-модифицирующее действие омализумаба. Некоторые исследования применения меполизумаба и бенрализумаба направлены на оценку их влияния на ремоделирование ДП. Дальнейшее изучение вопроса болезнь-модифицирующей терапии поможет получить более полное видение ее потенциала в ведении пациентов с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, болезнь-модифицирующая терапия, ремоделирование, омализумаб.

Конфликт интересов. Ю.В.Соловкина является старшим медицинским советником Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма».

Публикация подготовлена при информационной поддержке ООО «Новартис Фарма».

Для цитирования: Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В. Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 822–830. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830

Disease-modifying treatment of asthma: role of omalizumab

Gennadiy A. Novik¹, Sergey N. Avdeev², Yuliya V. Solovkina³, ✉

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Litovskaya 2, St. Petersburg, 194100, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ “Novartis Pharma” Limited Liability Company: 72/3 Leningradskiy pr., 125315, Moscow, Russia

Abstract

In the past years, we have seen a paradigm shift from symptomatic to disease-modifying approach to the treatment of chronic diseases. The treatment of asthma, which is a chronic disease, is no exception to this shift. Although the available therapies for asthma have been traditionally identified as either “controllers” or “relievers”, this dichotomous classification does not address the therapeutic potential to modify the underlying disease. The disease-modifying therapy for asthma can be defined either as airway remodeling or as modifying the disease’s natural course. Among the biological therapies, the disease-modifying effect of omalizumab was studied most comprehensively. Some studies of other biological therapies for severe asthma (mepolizumab, benralizumab) also addressed the airway remodeling effect. A further study of the disease-modifying therapy should help gain a deeper understanding of its potential in managing asthma.

Key words: asthma; disease-modifying treatment; airway remodeling; omalizumab.

Conflict of interests. Yuliya V. Solovkina is a Senior Medical Adviser in Novartis Pharma Limited Liability Company.

The publication was created with the informational support of Novartis Pharma Limited Liability Company.

For citation: Novik G.A., Avdeev S.N., Solovkina Yu.V. Disease-modifying treatment of asthma: role of omalizumab. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 822–830 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, варьирующих по времени и интенсивности и проявляющихся вместе с вариабельной обструкцией ДП. В разных странах БА страдают от 1 до 18 % лиц общей популяции [1].

В терапии хронических заболеваний наметилась смена парадигмы терапии пациентов с хронически-

ми заболеваниями с симптом-ориентированной на болезнь-модифицирующую [2]. БА как такое же хроническое заболевание также представляет интерес для поиска и разработки препаратов, модифицирующих ее течение.

Согласно определению Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society*, ERS), болезнь-модифицирующая терапия БА — это терапия, которая направлена на структурные изменения ДП (ремоделирование) [3]. Рабочая группа Нацио-

нального института сердца, легких и крови США (*National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI*) рассматривает болезнь-модифицирующую терапию как вмешательство, направленное на фундаментальные механизмы патогенеза БА и / или патологические изменения ДП. В долгосрочной перспективе болезнь-модифицирующая терапия должна достичь конечной цели – профилактики и даже излечения от БА [4]. Первичная профилактика БА предполагает выявление детей с высоким риском развития БА и проведение мероприятий, позволяющих предотвратить появление БА у них; вторичная профилактика направлена на модификацию естественного течения заболевания, предотвращение симптомов, обострений и фиксированной обструкции ДП [4, 5].

Таким образом, болезнь-модифицирующую терапию БА можно рассмотреть с позиции двух значимых подходов – оказывающую влияние на структурные изменения ДП (ремоделирование), и терапию, модифицирующую естественное течение заболевания.

Ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме

Ремоделирование ДП при БА – это состояние, характеризующееся устойчивым изменением их структуры, связанное с нарушением состава, организации и функций структурных клеток и повышенным отложением компонентов экстрацеллюлярного матрикса [6]. Структурные изменения бронхов включают нарушение целостности эпителия и хрящевой ткани, утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гипертрофию бокаловидных клеток и гиперплазию слизистых желез, увеличение массы гладких мышц, ангиогенез [7, 8].

Повреждение эпителия ДП характеризуется слущиванием эпителия, деструкцией эпителиальных клеток, гиперплазией бокаловидных клеток, при этом степень потери / реорганизации эпителия связана с развитием БА и нарастанием степени ее тяжести [7].

Субэпителиальный фиброз отмечается у пациентов с БА разной степени тяжести и протекает в *lamina reticularis* сразу под базальной мембраной, приводя к утолщению ретикулярной базальной мембраны (РБМ) [9]. Фиброз является результатом повышенной депозиции и снижения деградации белков экстрацеллюлярного матрикса [7].

Гладкомышечные клетки (ГМК) – критически важные структурные элементы, отвечающие за тонус бронхов. У пациентов с БА масса ГМК может быть увеличена за счет скоординированного увеличения размеров (гипертрофии) и числа (гиперплазии) клеток в бронхах. ГМК активно участвуют в процессе воспаления и ремоделирования бронхов, являясь источником провоспалительных цитокинов, хемокинов и белков экстрацеллюлярного матрикса [7]. Патологическое значение ГМК не ограничивается их пролиферацией и секрецией провоспалительных веществ, ГМК также способны мигрировать в субэпителиальное пространство бронхов. Миграция ГМК описана как характерная черта ремоделирова-

ния ДП [10]. Величина массы ГМК коррелирует с тяжестью БА [11].

Гиперплазия бокаловидных клеток и слизистых желез ДП отмечена у взрослых и детей с БА. Эти структурные изменения особенно очевидны у пациентов с фатальной БА [12]. Функциональные последствия этих изменений в основном связаны с гиперсекрецией слизи, сужением бронхиального просвета и увеличением толщины стенки ДП.

Ремоделирование ДП ассоциировано с увеличением размеров сосудов и ангиогенезом [13]. Изменения микроциркуляторного русла приводят к уменьшению внутрипросветного диаметра бронха с увеличением его общего диаметра, формированию отека бронхиальной стенки.

У пациентов с БА описаны снижение объема хрящевой ткани и повышенная деградация протеогликанов [14]. Снижение целостности хрящевой ткани может приводить к более выраженной бронхоконстрикции ввиду уменьшения сопротивления гладким мышцам ДП [7].

Эпидемиология структурных изменений бронхов при бронхиальной астме

У 55–60 % пациентов с тяжелой и трудной для лечения БА выявлена фиксированная обструкция ДП, которая может рассматриваться в качестве поздней стадии ремоделирования БА [15]. Известно, что у всех людей с возрастом ухудшаются показатели функции дыхания, однако при БА отмечено их прогрессивное снижение [16]. Снижение легочной функции происходит у всех пациентов с БА, даже легкой степени. Наиболее выраженное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду наблюдается у пациентов с тяжелой БА с персистирующими симптомами. К факторам риска прогрессивного снижения функции легких относятся курение, атопия, поздний дебют, повышенная обратимость бронхиальной обструкции, гиперреактивность ДП и увеличенное число эозинофилов в них. По результатам многих исследований связь между гиперреактивностью ДП и их ремоделированием не подтвердилась [17].

Когда же формируется ремоделирование ДП? Согласно долгосрочным исследованиям, снижение легочной функции возникает уже на ранних этапах заболевания [18]. У детей с персистирующими сухими хрипами и последующим развитием БА исходно отмечается нормальная функция легких, ее нарушения формируются в ассоциации с БА [19]. Вероятно, у детей с БА функция дыхания во младенчестве может быть относительно нормальной, но ее фиксированные изменения формируются уже на ранних этапах заболевания, у некоторых функция легких прогрессивно снижается [17]. По данным патоморфологических исследований бронхиальных биоптатов, полученных от детей в возрасте 6–16 лет, показано, что толщина РБМ бронхов увеличена как при легкой, так и при тяжелой степени БА [20]. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что, веро-

ятно, ремоделирование ДП (в виде повышения толщины РБМ) может начаться на ранних этапах БА у детей и даже предшествовать дебюту ее симптомов [17]. В настоящее время нет данных об изменении массы ГМК у младенцев и детей, у которых позже развилась БА.

Процессы ремоделирования у пациентов с БА с поздним дебютом продемонстрированы по данным многих морфологических исследований, однако на сегодняшний день результаты длительных наблюдательных исследований, которые позволили бы определить время дебюта структурных изменений ДП у таких пациентов, отсутствуют [17]. У взрослых пациентов с бессимптомной БА, не получавших лечение, наблюдалось повышение толщины РБМ до величины, средней между здоровыми и лицами с симптомной БА [20]. У пациентов с БА старшего возраста описано более выраженное увеличение массы ГМК и тренд к накоплению белков экстрацеллюлярного матрикса в сравнении с больными более молодого возраста [21].

Патогенез ремоделирования дыхательных путей

Согласно «классической» гипотезе патогенеза ремоделирования ДП предполагается, что в его основе лежит воспаление бронхиальной стенки с формированием эпителиально-мезенхимальных трофических единиц [6]. При этом ведущую роль в инициации процесса играет повреждение эпителия различными факторами, такими как аллергены, пыль, вещества, загрязняющие окружающую среду, микроорганизмы, табачный дым. Нарушение структуры и функций эпителия инициирует сигнальные пути с вовлечением воспалительных иммунных клеток, а также ведет к активации подлежащих мезенхимальных клеток с формированием т. н. активированных эпителиально-мезенхимальных трофических единиц. Структурные и провоспалительные клетки становятся источниками трансформирующих факторов роста (TGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина (IL)-13. Прогрессирующие структурные изменения включают увеличение числа и размеров фибробластов, ГМК, ремоделирование сосудов, чрезмерное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что в конечном итоге приводит к обструкции ДП. В свою очередь, провоспалительная микросреда, создаваемая хронической активацией структурных элементов, будет поддерживать и распространять воспалительную реакцию в ответ на продолжающиеся воздействия окружающей среды [6].

В последнее время накапливается все больше данных в пользу другой гипотезы, согласно которой, ремоделирование бронхиальной стенки часто является до выявления признаков воспаления. У детей с тяжелой БА ремоделирование ДП коррелировало с эозинофилией, но не с концентрацией T2-цитокинов [22]. По результатам систематического обзора, включавшего данные > 39 исследований с уча-

стием детей ($n = 2\ 390$), показано, что воспаление ДП и ремоделирование отсутствуют у детей младше 12 мес. и появляются в более старшем возрасте [23]. Основные структурные изменения бронхов у детей касались увеличения толщины РБМ, у детей более старшего возраста выявлялось эозинофильное воспаление. При этом сделано заключение о том, что связь между воспалением и ремоделированием у детей не может быть определена; неспособность продемонстрировать эозинофильное воспаление в отсутствие ремоделирования противоречит гипотезе, что воспаление вызывает эти изменения. Предполагается, что в момент появления респираторных симптомов у детей ДП не изменены, в возрасте с 1 до 7 лет ремоделирование бронхов и воспаление могут развиваться параллельно, при этом, начиная со школьного возраста, процессы ремоделирования стабилизируются, а воспаление ДП сохраняется. И воспаление, и ремоделирование могут персистировать в ДП даже при разрешении симптомов БА [23].

Данные о влиянии цитокинов T2-воспаления на процессы ремоделирования ДП ограничены. Показано, что повышенная экспрессия интерлейкина (IL)-13 связана с эпителиальной дисфункцией. Однако имеются данные о том, что ингибирование IL-13 не влияет на процесс ремоделирования ДП и не уменьшает выраженность эозинофильного воспаления ДП при БА [24]. По данным новых исследований *in vitro* отмечено, что IL-13 может быть необходим для процессов репарации эпителия респираторного тракта [25]. Если эти данные будут подтверждены у людей, то при длительной анти-IL-13-терапии риск повреждения эпителия респираторного тракта может перевесить пользу от контроля над БА [26]. Следует отметить, что большинство исследований, по результатам которых определена роль цитокинов воспаления типов 2 и 17, проведены на животных моделях аллергической БА и *in vitro* — на культурах клеток человека.

Таким образом, можно предположить, что существует двусторонняя перекрестная связь между структурными элементами тканей и иммунными клетками, играющая первостепенную роль в патогенезе БА.

Роль IgE в патогенезе ремоделирования дыхательных путей

У пациентов с БА иммуноглобулин E (IgE) непосредственно воздействует на клетки гладких мышц бронхов, которые экспрессируют на своей поверхности высоко- и низкоаффинные рецепторы к IgE [27]. ГМК могут быть активированы IgE в отсутствие аллергенов [28]. В исследованиях *in vitro* показано, что воспаление и структурные изменения ГМК осуществляются различными сигнальными путями [29]. Пролиферация и секреция провоспалительных цитокинов в ГМК человека индуцируется аллерген-независимыми IgE за счет активации митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и сигнального белка и активатора транскрипции (*signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) [29]. IgE-опосредован-

ная пролиферация ГМК ДП носит аллерген-независимый характер и может быть ингибирована IgE-нейтрализующими антителами [28]. IgE стимулирует дифференцировку и усиливает констрикцию ГМК респираторного тракта [30]. Высокоаффинный рецептор IgE активирует фосфоинозитид-3-киназу (IP3K), запускающую сигнальный путь рецептора γ , активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR- γ) и его коактиватора PGC-1, оказывая таким образом влияние на функцию митохондрий ГМК и поддерживая процесс ремоделирования ДП [31].

Помимо прямого влияния на ГМК, IgE оказывает опосредованное стимулирующее действие на формирование ремоделирования ДП за счет вовлечения в воспалительный каскад реакций патогенеза БА и стимуляции продукции IL-4, -5, -13 и факторов роста TGF β 1 [32].

Таким образом, IgE оказывает прямое аллерген-независимое активирующее воздействие на пролиферацию ГМК бронхов и не прямое влияние на ремоделирование ДП за счет стимуляции продукции IL-4, -5, -13 и TGF β 1.

Клиническая картина ремоделирования дыхательных путей

Процессы ремоделирования ДП могут предшествовать появлению симптомов БА или развиваться параллельно [17]. В настоящее время также нет убедительных доказательств о взаимосвязи процессов ремоделирования ДП и их гиперреактивности. Ремоделирование бронхов может приводить к нарушению функции дыхания за счет нарушения нормального развития легких или прогрессивного снижения показателей функции дыхания с возрастом. У некоторых пациентов с БА развивается фиксированная обструкция ДП [33].

Диагностика ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме

В практике клинических исследований используются методы, направленные на количественную оценку изменений в тканях бронхов. Это, прежде всего, бронхоскопия с последующей оценкой эндобронхиальных биоптатов. Наряду с этим методом используют компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения [15], реже – эндобронхиальное ультразвуковое исследование. Однако в рутинной клинической практике чаще применяется спирометрия, являющаяся неинвазивной методикой, при помощи которой определяются изменения параметров функции дыхания, что позволяет косвенно предполагать изменения структуры бронхов [34].

Терапия пациентов с бронхиальной астмой и ремоделированием дыхательных путей

В настоящее время отсутствуют единые терапевтические подходы, позволяющие уменьшить выраженность ремоделирования ДП у пациентов с БА

и, в идеале, предотвратить их развитие. Для снижения риска прогрессивного падения показателей функции дыхания и последующего формирования фиксированной обструкции бронхов необходимо достичь и поддерживать контролируемое течение БА и не допускать развитие обострений. При биологической терапии снижается число обострений, улучшается функция легких и контроль над БА, однако данные о ее влиянии на ремоделирование ДП ограничены. Наиболее изученным препаратом с позиции снижения выраженности ремоделирования является омализумаб.

Омализумаб

Омализумаб представляет собой препарат моноклональных антител, селективно связывающих IgE и приводящих к снижению плотности его рецепторов на эффекторных клетках¹. В исследованиях *in vitro* при терапии омализумабом снижалась продукция фактора некроза опухоли (TNF- α), TGF β и IL-4 эпителиальными клетками бронхов, что препятствовало ремоделированию ГМК [35].

В работе *A.M. Riccio et al.* пациенты с тяжелой персистирующей аллергической БА ($n = 11$) получали терапию омализумабом в течение 12 мес. На фоне лечения отмечено значимое снижение толщины РБМ и эозинофильной инфильтрации бронхов, при этом корреляция между снижением числа эозинофилов в подслизистой бронхов и уменьшением толщины РБМ отсутствовала [36]. На фоне более длительной терапии омализумабом уменьшалась выраженность эозинофильной инфильтрации бронхов и снижалось количество белков в гладких мышцах бронхов; предиктором этих явлений был галектин-3 [37]. *W.Zastrzeżyńska et al.* проанализировано изменение толщины РБМ и депозиции белков экстрацеллюлярного матрикса в бронхиальных биоптатах, полученных от пациентов с тяжелой аллергической БА, получавших терапию омализумабом ≥ 1 года. При приеме омализумаба отмечено снижение толщины РБМ ($p = 0,002$) и депозиции фибронектина ($p = 0,02$) в слизистой бронхов [38]. Уменьшение концентрации белков ГМК бронхов подтверждено в исследовании *P.Mauri et al.* [39]. Действие омализумаба на ГМК не носит цитотоксический характер и не связано с лизисом миоцитов, оно опосредовано снижением содержания белков в ГМК. Среди компонентов матрикса галектин-3 в наибольшей мере отражал влияние омализумаба на модуляцию ремоделирования бронхов при БА [39]. В ряде работ действие омализумаба на ремоделирование ДП оценено с помощью измерения параметров КТ. Так, в контролируемом исследовании *M.Hoshino et al.* у пациентов с тяжелой персистирующей БА отмечено снижение толщины стенки бронхов на фоне терапии омализумабом, проводимой в течение 16 нед. При лечении омализумабом значи-

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар® (ЛСР-000082 от 29.05.07). Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Дата обращения 02.08.20]

мо снижались показатели соотношения площади стенки бронхов (W_A) и площади поверхности тела (BS_A), W_A , толщины стенки (T) и BS_A и увеличение площади просвета бронхов (A_i) и BS_A , в то время как в контрольной группе значимых изменений не отмечено [40]. В работе *T. Tajiri et al.* пациенты с тяжелой БА ($n = 31$) получали омализумаб в течение 48 нед. На фоне анти-IgE 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 [41].

Меполизумаб

При исследовании биоптатов бронхов ($n = 24$), полученных у пациентов с БА, принимавших меполизумаб, отмечено снижение экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса, числа респираторных эозинофилов и концентрации TGF β 1 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [42].

Только в 1 клиническом исследовании описано изменение толщины стенок на фоне терапии меполизумабом в дозе 750 мг внутривенно в течение 1 года у пациентов ($n = 26$) с тяжелой рефрактерной эозинофильной БА. Среднее изменение на КТ площади стенки ДП, скорректированной на площадь поверхности тела, было больше в исследуемой группе, чем в группе плацебо [43], однако при последующем анализе бронхиальных биоптатов пациентов в группе меполизумаба и плацебо показано, что меполизумаб не приводил к значимому снижению толщины ГМК, отмечен прирост массы ГМК в группе меполизумаба на 2,9 % (в группе плацебо – на 1,5 %; $p = 0,79$) [44].

Бенрализумаб

При анализе эндобронхиальных биоптатов пациентов ($n = 15$) с эозинофильной БА, получавших бенрализумаб, и лиц ($n = 10$) группы плацебо отмечено, что на фоне терапии снизилось число эозинофилов в *lamina propria* бронхов (на 66,4 % – в группе бенрализумаба и на 88 % – в группе плацебо). В группе бенрализумаба наблюдалось незначимое снижение числа тканевых миофибробластов, предположительно в связи с отсутствием рецепторов IL-5 на поверхности ГМК, поэтому влияние на массу ГМК может осуществляться опосредованно, за счет снижения выраженности эозинофильного воспаления [45].

Другие биологические препараты

На момент написания публикации отсутствуют результаты исследований *in vitro*, *in vivo* на животных моделях или у людей, описывающих влияние на ремоделирование ДП дупилумаба и реслизумаба, – препаратов с зарегистрированным показанием «бронхиальная астма». У ряда молекул, таких как секукинумаб, брдалумаб и тезепелумаб, которые завершили исследования или исследовались по показанию «бронхиальная астма», также нет данных об их влиянии на ремоделирование ДП.

Модификация естественного течения бронхиальной астмы

Термин «болезнь-модифицирующая терапия БА» подразумевает связь терапии БА с модификацией ее естественного течения. В 1860 г. развитие БА кратко описано *H.H. Salter* (который сам страдал БА): «в то время как у детей есть тенденция к "выздоровлению" и риск смерти крайне низкий, у пациентов старше 45 лет наблюдается прогрессивное ухудшение заболевания с возрастающим риском смерти от него» [46]. В целом смертность от БА резко снизилась за последние 30 лет, особенно в 1990-е годы, в результате широкого внедрения в медицинскую практику ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [47].

Тем не менее остаются актуальными и значимыми вопросы о снижении степени тяжести БА и ее профилактики. И если уменьшение объема терапии, коррелирующее с изменением степени тяжести БА, иногда наблюдается в клинической практике и связано, с одной стороны, с правильным подбором терапии врачом, с другой – во многом зависит от осознанного подхода к лечению этого хронического заболевания со стороны пациента [48], то область знаний о предотвращении развития БА у детей с ее высоким риском пока остается весьма ограниченной.

Согласно отчету рабочей группы Национального института сердца, легких и крови (*National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI*) [4], первичная профилактика БА предполагает вмешательство у детей с высоким риском развития заболевания, предотвращающее ее дебют. Вторичная профилактика связана с применением долгосрочных подходов, позволяющих модифицировать ее естественное течение.

Пример модификации естественного течения БА у детей описан *C.E. Baena-Cagnani et al.* (2015) в наблюдательном исследовании с участием детей с аллергической БА, которые ранее участвовали в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании омализумаба. Анти-IgE терапия продолжалась в течение 1 года, по окончании исследования была отменена. 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 средствах неотложной помощи. Предполагается, что при помощи омализумаба возможно потенциально модифицировать естественное течение БА [49].

Целью исследования *M. Vennera et al.* являлась оценка продолжительности ответа на терапию омализумабом после его отмены после длительного лечения. Пациенты с БА ($n = 49$), получавшие терапию омализумабом в течение 6 лет, согласились отменить этот препарат, при этом у 37 (75,5 %) продемонстрировано сохранение результатов терапии в течение 1-го года после отмены терапии, у 60 % сохранился контроль над БА на протяжении 4 лет после отмены омализумаба [50].

Первичная профилактика БА, предотвращение ее развития у детей с высоким риском, – актуальный вопрос, который сейчас активно изучается. В 2015 г.

иницировано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, направленное на предотвращение развития БА у детей с высоким риском ее развития. Цель этого исследования – оценить возможность предотвращения манифестации заболевания у детей в возрасте 2–3 лет с высоким риском развития БА с помощью терапии омализумабом². Это исследование выглядит довольно примечательным, т. к. омализумаб – пока единственный биологический препарат, исследуемый в качестве первичной профилактики БА; данные о подобных исследованиях дупилумаба, меполизумаба, бенрализумаба или респилизумаба отсутствуют.

Заключение

Болезнь-модифицирующая терапия является значимым аспектом лечения БА, которая по своей сути является хроническим заболеванием. Развитие этого направления в полной мере отражает смену парадигмы ведения пациентов с хроническими заболеваниями с симптом-ориентированной на болезнь-модифицирующую. Таким образом, при приеме омализумаба может снижаться выраженность ремоделирования ДП и появляется возможность модификации естественного течения БА. Дальнейшие исследования помогут раскрыть болезнь-модифицирующей потенциал омализумаба и других биологических препаратов для ведения пациентов с БА.

Литература

- 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 [Accessed: April 15, 2020].
- Dalgas U., Langeskov-Christensen M., Stenager E. et al. Exercise as medicine in multiple sclerosis—time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (11): 88. DOI: 10.1007/s11910-019-1002-3.
- Saglani S., Lloyd C.M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1796–1804. DOI: 10.1183/13993003.01196-2014.
- Levy B.D., Noel P.J., Freemer M.M. et al. Future research directions in asthma. An NHLBI Working Group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (11): 1366–1372. DOI: 10.1164/rccm.200311-1539WS.
- NHLBI. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma> [Accessed: April 15, 2020].
- Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 1020–1032. DOI: 10.1183/09031936.00150305.
- Bergeron C., Tulic M.K., Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can. Respir. J.* 2010; 17(4): e85–93. DOI: 10.1155/2010/318029.
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (6): 443–458.
- Boulet L.P., Laviolette M., Turcotte H. et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest.* 1997; 112 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.112.1.45.
- Wang H., Yao H., Yi B. et al. MicroRNA-638 inhibits human airway smooth muscle cell proliferation and migration through targeting cyclin D1 and NOR1. *J. Cell Physiol.* 2018; 234 (1): 369–381. DOI: 10.1002/jcp.26930.
- Benayoun L., Druilhe A., Dombret M.C. et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1360–1368. DOI: 10.1164/rccm.200209-1030OC.
- Aikawa T., Shimura S., Sasaki H. et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest.* 1992; 101: 916–921.
- Pałgan K., Bartuzi Z. Angiogenesis in bronchial asthma. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (3): 415–420. DOI: 10.1177/0394632015580907.
- Haraguchi M., Shimura S., Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1005–1013. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9712144.
- Авдеев С.Н. Болезни органов дыхания. М.: Ремедиум; 2020.
- Mathur S.K. Allergy and asthma in the elderly. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31 (5): 587–595. DOI: 10.1055/s-0030-1265899.
- James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 134–155. DOI: 10.1183/09031936.00146905.
- Rasmussen F., Taylor D.R., Flannery E.M. et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1480–1488. DOI: 10.1164/rccm.2108009.
- Dompeling E., van Schayck C.P., van Grunsven P.M. et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 (10): 770–778. DOI: 10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00003.
- Payne D.N.R., Rogers A.V., Adelroth E. et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (1): 78–82. DOI: 10.1164/rccm.200205-414OC.
- Bai T.R., Cooper J., Koelmeyer T. et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 663–669. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9907151.
- Bossley C.J., Fleming L., Gupta A. et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 974–982.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.059.
- Castro-Rodriguez J.A., Saglani S., Rodriguez-Martinez C.E. et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: a systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (6): 824–835. DOI: 10.1002/ppul.23968.
- Russell R.J., Chachi L., FitzGerald J.M. et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncon-

² ClinicalTrials.gov. Preventing Asthma in High Risk Kids (PARK). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570984?term=omalizumab+park&cond=asthma&draw=2&rank=1> [Accessed: July 14, 2020]

- trolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 499–510. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30201-7.
25. Yang S.J., Allahverdian S., Saunders A.D.R. et al. IL-13 signaling through IL-13 receptor $\alpha 2$ mediates airway epithelial wound repair. *FASEB. J.* 2019; 33 (3): 3746–3757. DOI: 10.1096/fj.201801285R.
26. Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 757. DOI: 10.3390/ijms21030757.
27. Pan S., Conway S.Jr, Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019; 663: 109–119. DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.002.
28. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/journal.pone.0136549.
29. 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. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.022.
30. Balhara J., Shan L., Zhang J. et al. Pentraxin 3 deletion aggravates allergic inflammation through a TH17-dominant phenotype and enhanced CD4 T-cell survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3): 950–963.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.063.
31. Fang L., Wang X., Sun Q. et al. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (4): 875. DOI: 10.3390/ijms20040875.
32. Kardas G., Kuna P., Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1134. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01134.
33. Backman K.S., Greenberger P.A., Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with “irreversible asthma”. *Chest.* 1997; 112 (5): 1234–1240. DOI: 10.1378/chest.112.5.1234.
34. Авдеев С.Н., Аксельрод А.С., Александров М.В. и др. Функциональная диагностика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
35. Huang Y.C., Leyko B., Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95 (5): 443–451. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61170-2.
36. Riccio A.M., Dal Negro R.W., Micheletto C. et al. 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. DOI: 10.1177/039463201202500217.
37. Riccio A.M., 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. DOI: 10.1186/s13601-017-0143-1.
38. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma.* 2020; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019. 1585872.
39. Mauri P., Riccio A.M., Rossi R. et al. Proteomics of bronchial biopsies: Galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. *Immunol. Lett.* 2014; 162 (1): 2–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.010.
40. 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. DOI: 10.1159/000334701.
41. 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 (4): 470–475.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.004.
42. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
43. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
44. Saunders R., Kaul H., Berair R. et al. DP2 antagonism reduces airway smooth muscle mass in asthma by decreasing eosinophilia and myofibroblast recruitment. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (479): eaa06451. DOI: 10.1126/scitranslmed. aao6451.
45. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modeling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.
46. Salter H.H. On asthma: its pathology and treatment. London: Churchill; 1860.
47. O’Byrne P., Fabbri L.M., Pavord I.D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900491. DOI: 10.1183/13993003.00491-2019.
48. Новик Г.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (2): 190–196.
49. Vaena-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. DOI: 10.1097/ACI.000000000000161.
50. 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. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210017.

Поступила 29.08.2

References

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 [Accessed: April 15, 2020].
2. Dalgas U., Langeskov-Christensen M., Stenager E. et al. Exercise as medicine in multiple sclerosis—time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (11): 88. DOI: 10.1007/s11910-019-1002-3.
3. Saglani S., Lloyd C.M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1796–1804. DOI: 10.1183/13993003.01196-2014.

4. Levy B.D., Noel P.J., Freemer M.M. et al. Future research directions in asthma. An NHLBI Working Group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (11): 1366–1372. DOI: 10.1164/rccm.200311-1539WS.
5. NHLBI. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma> [Accessed: April 15, 2020].
6. Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5):1020–1032. DOI: 10.1183/09031936.00150305.
7. Bergeron C., Tulic M.K., Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can. Respir. J.* 2010; 17(4): e85–93. DOI: 10.1155/2010/318029.
8. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A. et al. [Actual surveillance of children with bronchial asthma]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2017; 14 (6): 443–458 (in Russian).
9. Boulet L.P., Laviolette M., Turcotte H. et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest.* 1997; 112 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.112.1.45.
10. Wang H., Yao H., Yi B. et al. MicroRNA-638 inhibits human airway smooth muscle cell proliferation and migration through targeting cyclin D1 and NOR1. *J. Cell Physiol.* 2018; 234 (1): 369–381. DOI: 10.1002/jcp.26930.
11. Benayoun L., Druilhe A., Dombret M.C. et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1360–1368. DOI: 10.1164/rccm.200209-1030OC.
12. Aikawa T., Shimura S., Sasaki H. et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest.* 1992; 101: 916–921.
13. Pałgan K., Bartuzi Z. Angiogenesis in bronchial asthma. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (3): 415–420. DOI: 10.1177/0394632015580907.
14. Haraguchi M., Shimura S., Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1005–1013. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9712144.
15. Avdeev S.N. [Respiratory diseases]. Moscow: Remedium; 2020 (in Russian).
16. Mathur S.K. Allergy and asthma in the elderly. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31 (5): 587–595. DOI: 10.1055/s-0030-1265899.
17. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 134–155. DOI: 10.1183/09031936.00146905.
18. Rasmussen F., Taylor D.R., Flannery E.M. et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1480–1488. DOI: 10.1164/rccm.2108009.
19. Dompeling E., van Schayck C.P., van Grunsven P.M. et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 (10): 770–778. DOI: 10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00003.
20. Payne D.N.R., Rogers A.V., Adelroth E. et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (1): 78–82. DOI: 10.1164/rccm.200205-414OC.
21. Bai T.R., Cooper J., Koelmeyer T. et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 663–669. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9907151.
22. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A. et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 974–982.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.059.
23. Castro-Rodriguez J.A., Saglani S., Rodriguez-Martinez C.E. et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: a systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (6): 824–835. DOI: 10.1002/ppul.23968.
24. Russell R.J., Chachi L., FitzGerald J.M. et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 499–510. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30201-7.
25. Yang S.J., Allahverdian S., Saunders A.D.R. et al. IL-13 signaling through IL-13 receptor $\alpha 2$ mediates airway epithelial wound repair. *FASEB. J.* 2019; 33 (3): 3746–3757. DOI: 10.1096/fj.201801285R.
26. Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 757. DOI: 10.3390/ijms21030757.
27. Pan S., Conaway S.Jr, Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019; 663: 109–119. DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.002.
28. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/journal.pone.0136549.
29. 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. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.022.
30. Balhara J., Shan L., Zhang J. et al. Pentraxin 3 deletion aggravates allergic inflammation through a TH17-dominant phenotype and enhanced CD4 T-cell survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3): 950–963.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.063.
31. Fang L., Wang X., Sun Q. et al. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (4): 875. DOI: 10.3390/ijms20040875.
32. Kardas G., Kuna P., Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1134. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01134.
33. Backman K.S., Greenberger P.A., Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with “irreversible asthma”. *Chest.* 1997; 112 (5): 1234–1240. DOI: 10.1378/chest.112.5.1234.
34. Avdeev S.N., Aksel'rod A.S., Aleksandrov M.V. et al. [FUNCTIONAL diagnostics: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
35. Huang Y.C., Leyko B., Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95 (5): 443–451. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61170-2.
36. Riccio A.M., Dal Negro R.W., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement mem-

- brane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (2): 475–484. DOI: 10.1177/039463201202500217.
37. Riccio A.M., 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. DOI: 10.1186/s13601-017-0143-1.
 38. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma.* 2020; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019.1585872.
 39. Mauri P., Riccio A.M., Rossi R. et al. Proteomics of bronchial biopsies: Galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. *Immunol. Lett.* 2014; 162 (1): 2–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.010.
 40. 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. DOI: 10.1159/000334701.
 41. 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 (4): 470–475.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.004.
 42. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
 43. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
 44. Saunders R., Kaul H., Berair R. et al. DP2 antagonism reduces airway smooth muscle mass in asthma by decreasing eosinophilia and myofibroblast recruitment. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (479): eaao6451. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao6451.
 45. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modeling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.
 46. Salter H.H. On asthma: its pathology and treatment. London: Churchill; 1860.
 47. O'Byrne P., Fabbri L.M., Pavord I.D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900491. DOI: 10.1183/13993003.00491-2019.
 48. Novik G.A., Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. [Adherence: its role in achieving control over bronchial asthma in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2015; 12 (2): 190–196 (in Russian).
 49. 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. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000161.
 50. 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. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210017.

Received: August 29, 20

Информация об авторах / Author information

Новик Геннадий Айзикович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней имени профессора И.М.Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 295-14-04; email: ga_novik@mail.ru

Gennadiy A. Novik, Doctor of Medicine, Professor, Head of I.M.Vorontsov Pediatric diseases Department, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 295-14-04; e-mail: ga_novik@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский уни-

верситет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Соловкина Юлия Владимировна – к. м. н., старший медицинский советник Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма»; тел.: (495) 660-75-09; e-mail: yuliya.solovkina@novartis.com

Yuliya V. Solovkina, Candidate of Medicine, Senior Medical Adviser, “Novartis Pharma” Limited Liability Company; tel.: (495) 660-75-09; e-mail: yuliya.solovkina@novartis.com