

Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

С.Э. Мицкевич¹, И.А. Федоров¹, А.И. Чупрынина², О.Г. Рыбакова¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности применения препарата омализумаб у детей с тяжелым неконтролируемым течением бронхиальной астмы (БА).

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 10 детей с тяжелой неконтролируемой БА. Пациенты получали препарат омализумаб в зависимости от уровня общего IgE и массы тела 1 раз в две или четыре недели. Проводились общеклинические, биохимические исследования у всех детей, спирометрия, исследование пиковой скорости выдоха, рентгеновское исследование грудной клетки 1 раз в год, контроль сатурации кислородом. Для оценки степени контроля БА использовались опросники ACT и ASQ.

Результаты. На фоне лечения омализумабом у всех 10 детей отмечена положительная динамика. Уменьшились частота обострений в год, количество симптомов в неделю, приступы стали более легкими, иногда купировались самостоятельно без бронхолитиков. У всех детей исчезли ночные симптомы, улучшилась переносимость физической нагрузки, практически исчезли обострения БА на фоне респираторной инфекции, во время поллинозиса приступы стали более редкими, не требующими увеличения объема базисной терапии. Объем базисной терапии был уменьшен через 6 и 12 месяцев у всех участников: монтелукаст отменен у 6, доза ингаляционных глюкокортикостероидов снижена на 30–50% у 5 детей.

Заключение. Добавление омализумаба к базисной терапии тяжелой персистирующей неконтролируемой БА существенно улучшает контроль над заболеванием, уменьшает риски будущих обострений и повышает качество жизни больных детей.

Ключевые слова: дети, тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, иммуноглобулин E, омализумаб.

Вклад авторов: Федоров И.А. — планирование, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Мицкевич С.Э. — анализ полученной информации, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Рыбакова О.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Чупрынина А.И. — наблюдение и обследование пациентов, сбор первичного материала для рукописи, анализ полученной информации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мицкевич С.Э., Федоров И.А., Чупрынина А.И., Рыбакова О.Г. Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 53–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-53-56

Use of Omalizumab in Management of Severe Uncontrolled Bronchial Asthma in Children

S.E. Mitskevich¹, I.A. Fedorov¹, A.I. Chuprynina², O.G. Rybakova¹

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² City Clinical Hospital No.1; 10 Ryleev Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Study Objective: to analyse efficiency and safety of Omalizumab in children with severe uncontrolled bronchial asthma (BA).

Study Design: prospective cohort study.

Materials and Methods. The study enrolled 10 children with severe uncontrolled BA. Patients were treated with Omalizumab, depending on total IgE and body weight, once every two or four weeks. All children underwent clinical and biochemical screen, spirometry, peak expiratory flow rate measurement, annual chest X-ray, and oxygen saturation monitoring. To assess BA control level, ACT and ASQ questionnaires were used.

Study Results. During therapy with Omalizumab, all 10 children demonstrated positive dynamics. Number of yearly exacerbations and weekly symptoms reduced; episodes became moderate, sometimes they could be controlled without bronchial spasmolytics. All children did not have night symptoms any more; they became more physically sturdy; BA exacerbations associated with respiratory infections were almost

Мицкевич Светлана Эдуардовна — к. м. н., доцент, ассистент кафедры факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: se_mic@rambler.ru

Федоров Игорь Анатольевич (автор для переписки) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: ifedorov@mail.ru

Чупрынина Анжела Ивановна — аллерголог-иммунолог, заведующая аллергологическим отделением МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1». 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: angelachuprynina@yandex.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Рылеева, д. 10. E-mail: gallo53@mail.ru



gone; a period of pollination caused just rare episodes not requiring increase in baseline therapy dose. Baseline therapy was cut after 6 and 12 months in all patients: monteleukast was cancelled in 6 patients, and inhalation glucocorticosteroids were reduced by 30–50% in 5 children.

Conclusion. Omalizumab addition to baseline therapy in severe persisting uncontrolled BA significantly facilitates disease control, lowers the risk of future exacerbations, and improves quality of children's life.

Keywords: children, severe persisting uncontrolled bronchial asthma, immunoglobulin E, Omalizumab.

Contribution: Fedorov, I.A. — study design and planning; approval of the manuscript for publication; Mitskevich, S.E. — information analysis; statistical data processing; manuscript preparation; Rybakova, O.G. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Chuprynina, A.I. — patient observation and examination; raw materials collection for manuscript; information analysis.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Mitskevich S.E., Fedorov I.A., Chuprynina A.I., Rybakova O.G. Use of Omalizumab in Management of Severe Uncontrolled Bronchial Asthma in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 53–56. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-53-56

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — самое распространенное хроническое заболевание в мире, как среди взрослых, так и среди детей. По данным 2015 г., в мире 358,2 млн человек страдают БА, не менее 14% из которых — дети. БА, начавшись в раннем детстве, чаще всего продолжается и во взрослом и в пожилом возрасте, становясь причиной пропусков учебных занятий, потерь рабочего времени, обращений за скорой и неотложной помощью, госпитализаций, инвалидности, и существенно снижает качество жизни пациентов в любом возрасте и их семей [1, 2]. Кроме того, астма остается тем коварным заболеванием, которое в случае отсутствия контроля и высоких рисков обострений может стать причиной летального исхода.

Благодаря существенному прорыву в подходах к диагностике и лечению БА в мировом врачебном сообществе за последние десятилетия, удалось значительно снизить показатели смертности от данного заболевания (в период с 1990 по 2006 г. смертность уменьшилась на 26,7%), но дальнейшее снижение данного показателя с 2006 г. по настоящее время не наблюдается [3–6].

Особого внимания заслуживает тяжелая неконтролируемая БА. Тяжелая БА — это отдельное заболевание, развивающееся по своим внутренним законам, а не утяжелившаяся легкая астма [7, 8]. По данным European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines [9], тяжелая БА — это БА, для достижения контроля которой в течение предшествующего года требуются препараты, соответствующие 4–5-й ступеням лечения по Global Initiative for Asthma (GINA): высокие суточные дозы ингаляционных ГКС (ИГКС), длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или антилейкотриеновых препаратов либо системных ГКС более 50% времени в году.

Тяжелой может быть контролируемая БА, течение которой ухудшается после отмены высоких доз ИГКС или системных ГКС. Лечение тяжелой БА также является серьезным экономическим бременем для многих экономически развитых стран и может отнимать до 29% семейного дохода [2, 3].

Использование современных высокоэффективных комбинированных препаратов в базисной терапии БА у детей изменило ситуацию при тяжелой БА. Крайне редкими стали в этой группе тяжелые обострения, требующие госпитализации в реанимационное отделение, редко используются системные ГКС для базисной терапии, однако существенное снижение качества жизни семей, а также постоянная зависимость от определенных дозировок лекарственных препаратов, резкие ограничения в физической нагрузке, невозможность обучения в школе, бесконтрольное использование короткодействующих бронходилататоров — вот те особенности данной группы пациентов, повлиять на которые значительно труднее [1, 2, 9, 10].

В связи с этим назрела необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых биологических препаратов для лечения БА, основными целями которых являются полный контроль, снижение риска обострений и высокое качество жизни у всех пациентов независимо от степени тяжести заболевания. Одним из таких препаратов стал омализумаб (анти-IgE-терапия) [11–13].

Опыт применения омализумаба в мире начинается с 2003 г. [2], в России — с 2008 г. [1]. Действие препарата изучено более чем у 20 000 пациентов с БА [3]. Эффективность и безопасность использования омализумаба в мире оценены в многочисленных контролируемых исследованиях.

Большинство исследований показали значимое снижение частоты и тяжести обострений заболевания, улучшение качества жизни по шкалам AQLQ у больных, получавших омализумаб, по сравнению с таковыми в группе плацебо. На фоне лечения появилась возможность снизить дозу или отменить ИГКС у значительной части пациентов.

Применение омализумаба при тяжелой БА уменьшало риск смерти от тяжелых обострений БА [11, 12, 14–19].

Опыт использования омализумаба в клинике пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с 2008 по 2018 г. показал существенное снижение частоты сезонных ОРЗ и связанных с ними обострений БА — от 6–8 до 2–3 раз в год. Отмечен положительный эффект в виде уменьшения симптомов круглогодичного аллергического ринита и атопического дерматита. У большинства пациентов отмечена стойкая ремиссия от 6 месяцев, максимальная продолжительность ремиссии составила 8 лет [13].

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности применения препарата омализумаб у детей с тяжелым неконтролируемым течением БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2016 по 2019 г. проводилось проспективное когортное исследование детей с тяжелым неконтролируемым течением БА, получавших препарат омализумаб. Базой для проведения исследования было детское аллергологическое отделение МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска. Работа одобрена локальным этическим комитетом.

Критериями включения в исследование стали наличие тяжелой персистирующей БА, плохо контролируемой с помощью базисной терапии, соответствующей 4-й ступени по GINA (высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА, антилейкотриеновыми препаратами); возраст пациентов от 6 до 18 лет.

В исследование вошли 10 детей с тяжелой неконтролируемой БА из 33 детей с тяжелой БА, зарегистрированных на момент начала проведения исследования в г. Челябинске.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета статистических программ

Statistica 10.0. Описание полученных результатов и анализ выполнены с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили) при распределении данных, отличном от нормального, и с указанием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении данных ($M \pm \sigma$). Анализ динамики значений количественных показателей проведен с применением критерия знаковых рангов Вилкоксона.

Доза и режим введения препарата рассчитывались в соответствии с инструкцией (в зависимости от уровня общего IgE и массы тела ребенка на момент начала терапии). Введение препарата осуществлялось подкожно 1 раз в 2 или в 4 недели. Во время каждой госпитализации у всех детей проводились общеклинические, биохимические исследования, спирометрия, исследование пиковой скорости выдоха, ЭКГ, рентгеновское исследование грудной клетки 1 раз в год, контроль сатурации кислородом. Для оценки степени контроля БА использовались опросники ACT и ASQ.

В исследовании участвовали 3 девочки и 7 мальчиков. Средний возраст детей составил 10,5 года (7–14 лет). Возраст постановки диагноза БА: до 3 лет — 8 детей, до 7 лет — 1 ребенок, до 14 лет — 1 ребенок. Тяжелое течение БА установлено в возрасте от 1 года до 3 лет у 2 детей, с 4 до 7 лет — у 3, до 14 лет — у 5. Средняя длительность заболевания составила 8,3 года (6–12 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 10 участников диагностирован персистирующий аллергический ринит, атопический дерматит отмечался у 2 детей. Все дети имели поливалентную сенсibilизацию, подтвержденную лабораторно (специфические IgE и кожное алерготестирование). У 7 человек была аллергия на бытовые аллергены, у 5 — на пыльцу, у 4 — пищевая аллергия и у 4 — эпидермальная.

Средний уровень общего IgE составил 403 (36–1075) МЕ/мл.

Базисная терапия, назначенная пациентам, состояла из сочетаний фиксированных комбинаций ИГКС с ДДБА с антилейкотриеновым препаратом. Доза ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат составила $800 \pm 279,73$ мкг/сутки, по флутиказону пропионату/будесониду — 1000/914,2 (800–960). Получаемая доза омализумаба — 333 (75–600) мг/месяц. Режим дозирования: 1 раз в 2 недели — 1 пациент; 1 раз в 4 недели — 9 пациентов.

В клинической картине БА у всех детей до использования омализумаба отмечались обострения БА от 2–3 раз в неделю до ежедневных, ночные симптомы наблюдались 1–2 раза в неделю. Факторами, провоцирующими развитие обострений БА, были респираторная инфекция, пыльцевые аллергены. Приступы купировались короткодействующими бронхолитиками, производились внутривенные введения системных ГКС. Для купирования тяжелых приступов дети госпитализировались в стационар, на фоне обострений к базисной терапии добавляли ингаляции с будесонидом от 500 до 1000 мкг в сутки, длительность купирования приступов составила от 1 до 4–5 дней. Все дети плохо переносили физическую нагрузку.

На фоне лечения омализумабом у всех 10 детей отмечена положительная динамика. Снизились частота обострений в год, количество симптомов в неделю — с $3,6 \pm 1,2$ до $1,1 \pm 0,6$ ($p < 0,05$); у 30 % больных приступы стали более легкими, иногда купировались самостоятельно без использования бронхолитиков. У всех детей уменьшились частота дневных симптомов в неделю (с $5,5 \pm 3,3$ до $0,152 \pm 0,2$;

$p < 0,05$), потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия (с $3,75 \pm 0,02$ до $0,4 \pm 0,2$ в неделю; $p < 0,05$), исчезли ночные симптомы, улучшилась переносимость физической нагрузки, появилась возможность заниматься различными видами физической активности, практически исчезли обострения БА на фоне респираторной инфекции, во время поллинии приступы стали более редкими, не требующими увеличения объема базисной терапии.

Известно, что основным провокатором обострений БА вне сезона поллинии у детей всех возрастных групп является респираторная вирусная инфекция (РВИ). Существует связь между уровнем IgE и предрасположенностью к РВИ. В исследованиях *ex vivo* ранее показано, что омализумаб улучшал противовирусный ответ на внедрение риновируса в виде повышения секреции ИФН- α при обострении вирус-индуцированной БА. Возможно, это связано с подавлением активности рецепторов к IgE на плазматических дендритных клетках, продуцирующих ИФН 1-го типа, что приводит к восстановлению способности этих клеток продуцировать ИФН- α , и в результате может осуществляться протективное действие омализумаба в отношении риска вирус-ассоциированных обострений БА [20, 21].

Объем базисной терапии был уменьшен через 6 и 12 месяцев (доза ИГКС снижена на 30–50% у 5 детей). Кроме того, у большинства участников уменьшились симптомы персистирующего аллергического ринита. Отсутствие ожидаемого более выраженного и стабильного улучшения течения атопического дерматита, возможно, связано с некоторым послаблением в строгой элиминационной диете и быте на фоне улучшения контроля заболевания в целом.

Показатели пикфлоуметрии улучшились у всех детей. Изменения же другого функционального показателя — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — в лучшую сторону не являлись существенно значимыми, что может быть связано с тем, что все дети получали адекватную тяжести заболеванию базисную терапию. По данным многих исследователей, и у детей, и у взрослых наблюдается слабая ассоциация между симптомами и показателем $ОФВ_1$, незначительная корреляция показателей легочной функции и тяжести астмы [1, 2]. Поэтому спирометрия не может являться основным параметром для оценки эффективности терапии омализумабом.

Препарат хорошо переносился всеми пациентами, после подкожных инъекций не отмечалось ни одной общей или местной реакции, ни у одного ребенка не было нежелательных явлений после введения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление омализумаба к базисной терапии тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмы существенно улучшает контроль над заболеванием, уменьшает риски будущих обострений и повышает качество жизни больных детей, то есть он является болезнью-модифицирующим лекарственным средством. Лечение омализумабом уменьшает тяжесть проявления коморбидной патологии в виде аллергического ринита. Терапия хорошо переносится всеми детьми.

Тактика снижения объема базисной терапии у детей требует дальнейшего тщательного мониторинга, но главная цель применения омализумаба — не столько уменьшение объема противовоспалительного лечения, сколько достижение полного контроля над заболеванием и существенное улучшение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [State Program "Bronchial asthma in children. Management and prevention strategy." M.: Original Market; 2017. 160 p. (in Russian)]
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention. URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения — 17.10.2019).
3. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(1). pii: 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
4. Федоров И.А., Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В., Петрунина С.Ю. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста: патент 2622019 РФ № 2016109306; заявл. 15.03.2016. Бюл. № 16. 14 с. [Fedorov I.A., Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Minina E.E., Medvedeva L.V., Petrunina S.Yu. Method of bronchial asthma diagnosis in small children: Patent 2622019 RF № 2016109306; application dated 15/03/2016. Newsletter № 16. 14 p. (in Russian)]
5. Степанов О.Г., Жаков Я.И., Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э. Применение Лейкинферона у детей с тяжелой бронхиальной астмой. В кн.: Человек и лекарство. Тезисы докладов VI Российского национального конгресса. 1999: 236. [Stepanov O.G., Zhakov Ya.I., Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E. Use of LeukinFeron in children with severe bronchial asthma. In: Humans and Drugs. Abstracts of VI Russian National Congress. 1999: 236. (in Russian)]
6. Мицкевич С.Э., Федоров И.А. Анализ эффективности применения Рибомунилу у детей с персистирующей бронхиальной астмой. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(3): 142–8. [Mitskevich S.E., Fedorov I.A. Performance analysis of Ribomunil in children with persistent asthma. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal.* 2015; 94(3): 142–48. (in Russian)]
7. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., 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): 315–23. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC
8. Федоров И.А. Клинические особенности и иммуноморфологические аспекты патогенеза тяжелого течения бронхиальной астмы у детей: Дис. ... докт. мед. наук. Челябинск; 1999. 305 с. [Fedorov I.A. Clinical features and immunomorphologic aspects of severe bronchial asthma in children: Doctoral Thesis. Chelyabinsk; 1999. 305 p. (in Russian)]
9. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2): 343–73. DOI: 10.1183/09031936.00202013
10. Ненашева Н.М. Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2014; 2(29): 24–36. [Nenasheva N.M. Omalizumab in therapy of severe bronchial asthma. *Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology.* 2014; 2(29): 24–36. (in Russian)]
11. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011; 139(1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194
12. Bousquet J., Rabe K., Humbert M., Chung K.F., Berger W., Fox H. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101(7): 1483–92. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011
13. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Сорокина Е.В. Клиническая эффективность анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2013; 5(50): 34–40. [Tsyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L., Sokolova L.V., Sorokina Ye.V. Clinical efficacy of anti-IgE therapy in severe childhood asthma. *Effective Pharmacotherapy. Pediatrics.* 2013; 5(50): 34–40. (in Russian)]
14. Corren J., Kavati A., Ortiz B., Colby J.A., Ruiz K., Maiese B.A. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(4): 250–63. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067
15. Busse W.W., Humbert M., Haselkorn T., Ortiz B., Trzaskoma B.L., Stephenson P. et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(2): 190–6. DOI: 10.1016/j.anaai.2019.11.016
16. Milgrom H., Fowler-Taylor A., Vidaurre C.F., Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27(1): 163–9. DOI: 10.1185/03007995.2010.539502
17. Giubergia V., Ramírez Farías M.J., Pérez V., Crespi N., Castaños C. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience. *Arch. Argent. Pediatr.* 2019; 117(2): 115–20.e. DOI: 10.5546/aap.2019.eng.e115
18. Chipps B.E., Lanier B., Milgrom H., Deschildre A., Hedlin G., Szeftel S.J. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(5): 1431–44. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002
19. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., Левина Ю.Г. и др. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. Педиатрическая фармакология. 2018; 15(2): 152–8. [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Dobrynina E.A., Alekseeva A.A., Smirnov V.I., Levina J.G. et al. The long-term omalizumab therapy in children with severe persistent uncontrolled asthma: evaluation of the outcomes according to the data of the hospital patient registry. *Pediatric Pharmacology.* 2018; 15(2): 149–58. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877
20. Gill M.A., Liu A.H., Calatroni A., Krouse R.Z., Shao B., Schiltz A. et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(5): 1735–43.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.035
21. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A. et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(8): 985–92. DOI: 10.1164/rccm.201701-01200C

Поступила / Received: 03.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.02.2020