

Опыт курсового применения анти-IgE-терапии при бронхиальной астме у детей

С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова, И.Е. Зорина, А.Е. Богорад

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Experience in Course of Anti-IgE Therapy of Bronchial Asthma in Children

S.E. Dyakova, Yu.L. Mizernitskiy, L.V. Sokolova, I.E. Zorina, A.E. Bogorad

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Обобщены результаты клинической апробации Минздрава «Персонализированная терапия бронхиальной астмы у детей с применением курсового метода использования моноклональных антител (анти-IgE-терапии)» в целях оценки влияния данного вида лечения на частоту обострений заболевания, в том числе ассоциированных с сезонными острыми респираторными инфекциями. Сделан вывод о высокой клинической эффективности в отношении всех изучаемых параметров и безопасности данного вида лечения. Установлено, что сопутствующий анти-IgE-терапии мониторинг уровня специфических рецепторов к IgE на базофилах методом цитофлуометрии делает возможным прогнозирование эффективности и индивидуальной продолжительности анти-IgE-терапии неконтролируемой атопической бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, частота обострений, респираторные инфекции, курсовое лечение омализумабом, клиническая эффективность, рецепторы к IgE на базофилах, цитофлуометрия.

Для цитирования: Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Зорина И.Е., Богорад А.Е. Опыт курсового применения анти-IgE-терапии при бронхиальной астме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 116–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-116-121

The results of the clinical approbation of *Patient-specific therapy of bronchial asthma in children using the course method of application of the monoclonal antibodies (anti-IgE-therapy)* by the Ministry of Health are summarized in order to assess the effect of this type of treatment on the disease exacerbation rate, including those associated with the seasonal acute respiratory infections. The conclusion was made regarding the high clinical efficiency in relation to all parameters studied and safety of this type of the treatment. It was determined that the monitoring of the level of specific IgE receptors on basophils using the cytoflowmetry method, which is concomitant to anti-IgE therapy, makes it possible to predict the efficiency and individual duration of anti-IgE therapy for uncontrolled atopic bronchial asthma in children.

Key words: children, bronchial asthma, exacerbation rate, respiratory infections, omalizumab course treatment, clinical efficiency, IgE receptors on basophils, cytoflowmetry.

For citation: Dyakova S.E., Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V., Zorina I.E., Bogorad A.E. An experience of course using of anti-IgE therapy in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 116–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-116-121

В настоящее время анти-IgE-терапия рассматривается в основном в качестве долгосрочной терапии трудно контролируемой атопической бронхиальной астмы. Многими исследователями показаны высокая эффективность и безопасность этого вида

лечения [1–12], однако широкому его распространению в России препятствуют ряд организационных трудностей и высокая стоимость препарата [1, 3]. Кроме того, не установлено, сколь продолжительной должна быть анти-IgE-терапия для достижения полного контроля над заболеванием, что, безусловно, негативно влияет на мотивации пациента и врачей при принятии решения о ее назначении [13–20].

В связи с этим в отделе хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в рамках клинической апробации Минздрава России была определена эффективность курсового применения анти-IgE-терапии препаратом омализумаб у детей с атопической бронхиальной астмой. Основная задача клинической апробации — оценка влияния данного вида лечения на частоту обострений заболевания, в том числе ассоциированных с сезонными острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [21–24]. Исходя из дизайна клинической апробации после предварительного обследования, верифицирующего исходное состояние детей с бронхиальной астмой, начиная с весны проводился 6-месяч-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3445-4903
e-mail: svetlanadjak@rambler.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718

Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. клиническим отделением пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ный курс анти-IgE-терапии препаратом омализумаб в индивидуально подобранных дозах с последующей клинико-лабораторной оценкой эффективности.

Характеристика детей и методы исследования

Исходно в клиническую апробацию были включены 30 детей с подтвержденным диагнозом atopической бронхиальной астмы различной степени тяжести. Средний возраст пациентов составил $10,2 \pm 2,8$ года (6–15), 25 (83%)* детей составляли мальчики, преимущественно жители Московской области; среди них 12 детей имели частично контролируемую тяжелую бронхиальную астму, 18 – средне-тяжелую. В ходе клинической апробации 1 ребенок выбыл после второго введения омализумаба в связи с развитием нежелательного явления (выраженная головная боль на 7-й день от первого и второго введения омализумаба), а 2 детей прервали участие в клинической апробации на разных сроках лечения омализумабом по семейным обстоятельствам.

В рамках клинической апробации в период лечения омализумабом всем пациентам ежемесячно проводился сбор анамнеза, физикальное обследование, оценка АСТ-теста (Asthma Control Test), спирометрия с функциональными пробами (с бронхолитиком и физической нагрузкой), забор крови для специального лабораторного обследования. Осуществляли коррекцию базисной терапии, а также подкожное введение омализумаба, доза которого была рассчитана перед инициацией анти-IgE-терапии индивидуально согласно таблицы дозирования с учетом уровня общего IgE и массы тела – уровень IgE в среднем составил $209,5 \pm 64,9$ (30–550) МЕ/мл; средняя масса тела $41,2 \pm 8,6$ (19–95) кг.

Результаты

Исходно на момент включения в клиническую апробацию частота обострений бронхиальной астмы составила $8,1 \pm 3,7$ (4–18) раза в год, из них частота обострений заболевания, индуцированных сезонными ОРИ, была $5,7 \pm 1,7$ (3–8) раза в год. Низкая толерантность к психоэмоциональным и физическим нагрузкам разной степени выраженности имелась у 27 (90%) из 30 пациентов.

По данным исходного тестирования, большинство пациентов демонстрировали недостаточный контроль над симптомами бронхиальной астмой: средний АСТ = $16,9 \pm 3,4$ балла (при норме >20 баллов); у 15 из 30 детей бронхиальная астма был неконтролируемой (АСТ < 15 баллов), у 12 – частично контролируемой (АСТ = 15–20 баллов). Среди наиболее распространенных сенсibilизирующих факторов были компоненты домашней пыли (у 16; 51%), эпидермиса кошки (у 15; 50%), пыльцы березы (у 13; 43%), трав

(у 8; 26%) и плесени (у 4; 13%). В большинстве случаев имелась поливалентная сенсibilизация к респираторным аллергенам разных классов; у 5 пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения и достоверно увеличенным уровнем общего IgE при многократном обследовании сенсibilизирующие факторы не установлены. Выраженные симптомы сопутствующего круглогодичного аллергического ринита имелись у 20 человек (у 9 – в сочетании с поллинозом), у 5 пациентов бронхиальная астма сопровождалась atopическим дерматитом, у 8 детей имелись рецидивирующие отеки Квинке и крапивница.

При спирометрии исходно отмечались значительные колебания объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) – 67–121% от должных величин (в среднем $ОФВ_1$ составил $87,3 \pm 15,2\%$).

На момент включения в клиническую апробацию в качестве базисной терапии 3 ребенка получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких и средних дозах в сочетании с аллерген-специфической иммунотерапией, 15 детей лечились комбинированными ИГКС в средних дозах, 9 пациентов – комбинированными ИГКС в высоких дозах.

В ходе данной клинической апробации была предпринята попытка оценки формирования индивидуального иммунного ответа на инициацию анти-IgE-терапии препаратом омализумаб с помощью мониторинга уровня базофилов, несущих рецепторы к IgE, методом проточной цитофлуориметрии (Allergenicity kit; Beckman coulter) [25–27]. Эти исследования были выполнены в лаборатории общей патологии института (с участием к.б.н. Т.Г. Шаповаловой и к.б.н. А.Г. Куприяновой). Исходно уровень базофилов, несущих рецепторы к IgE ($CD193$), составил в среднем $97,3 \pm 0,97$ (95,3–99)%, при этом интенсивность свечения базофилов, отражающая плотность специфических рецепторов к IgE на базофилах, составила $9,8 \pm 2,1$ (1,59–28,4) усл.ед. На фоне терапии омализумабом по мере увеличения срока лечения количество базофилов, несущих рецепторы к IgE, прогрессивно сокращалось: уже после первого введения омализумаба оно в среднем составило $45,2 \pm 18,5$ (4,5–97,2)%, а интенсивность свечения базофилов при этом сократилась до $0,54 \pm 0,23$ (0,29–1,24) усл.ед. После второго введения базофилов, несущих рецепторы к IgE, стало $37,9 \pm 12,7$ (2,67–88,5)%, а интенсивность свечения составила $0,77 \pm 0,4$ (0,36–1,81) усл.ед. После третьего введения омализумаба было $21,5 \pm 9,8$ (0,83–67,7)% базофилов с рецепторами к IgE и интенсивность их свечения составляла $0,69 \pm 0,3$ (0,26–1,46) усл.ед.; к концу 6-го месяца лечения осталось только $24,5 \pm 9,5$ (2,33–91,2)% базофилов со специфическими рецепторами к IgE и интенсивность их свечения сократилась до $0,74 \pm 0,4$ (0,37–3,0) усл.ед. Следует отметить, что у 1/3 больных детей нелинейное изменение количества рецепторов к IgE на базофилах напрямую зависело от наличия у пациентов сезонной

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

сенсibilизации (цветение сорных трав, плесневая сенсibilизация) и связанных с ней обострений.

Спустя 3 мес после завершения 6-месячной терапии омализумабом было проведено повторное обследование (рис. 1). Клинически у 24 из 27 пациентов отмечено значительное улучшение в течении бронхиальной астмы: сокращение эпизодов удушья, возрастание переносимости физических нагрузок, уменьшение потребности в лекарственной терапии, сокращение числа ОРИ и связанных с ними обострений бронхиальной астмы, уменьшение симптомов сопутствующих аллергических заболеваний, а результат АСТ в среднем увеличился с $16,9 \pm 0,3$ до $23,1 \pm 0,2$ балла (при норме более 20 баллов). У 16 больных к завершению клинической апробации бронхиальная астма стала контролируемой (АСТ >20 баллов), у 9 – частично контролируемой (АСТ=15–20 баллов), у 2 осталась неконтролируемой (АСТ <15 баллов).

В целом частота обострений бронхиальной астмы за исследуемый период уменьшилась в среднем с $8,1 \pm 3,7$ (4–18) до $3,7 \pm 2,9$ (0–10) раза в год ($p < 0,05$), а частота обострений, связанных с ОРИ, сократилась в среднем с $5,7 \pm 1,7$ (3–8) до $3,0 \pm 2,4$ (0–8) раза в год ($p < 0,02$). Большинство родителей пациентов были отмечены более легкое течение респираторных инфекций и сокращение связанных с ними пропусков школы, а также меньшая потребность в дополнительном лечении.

Статистически значимо улучшилась переносимость физических и психоэмоциональных нагрузок: одышку при нагрузке продолжали испытывать 12 детей по сравнению с 22 пациентами при исходном обследовании ($p < 0,001$). Выраженное улучшение отмечено в отношении сопутствующих аллергических заболеваний: так, симптомы круглогодичного аллергического ринита сохранялись у 11 пациентов (по сравнению с 18 исходно), атопического дерматита – у 3 (исходно были у 5), отеки Квинке и крапивница в течение года были у 3 детей (по сравнению с 8 исходно).

При этом, несмотря на сохранение хорошего уровня контроля бронхиальной астмы у большинства пациентов через 3 мес после окончания введения омализумаба, средний уровень базофилов, несущих рецепторы к IgE, практически вернулся к исходному и составил $92,1 \pm 12,9$ (40,8–98,8)%, а интенсивность свечения базофилов, отражающая плотность специфических рецепторов к IgE на базофилах, составила уже $4,5 \pm 2,4$ (0,49–25,5) усл.ед., но не достигла первоначальной – $9,8 \pm 2,1$ (1,59–28,4; $p < 0,05$) усл.ед. (рис. 2). Важно подчеркнуть, что в ходе лечения у 10 пациентов уменьшение числа специфических рецепторов на базофилах было очень быстрым и линейным, что коррелировало со столь же быстрым регрессом клинической симптоматики. У 14 детей сокращение числа специфических рецепторов к IgE

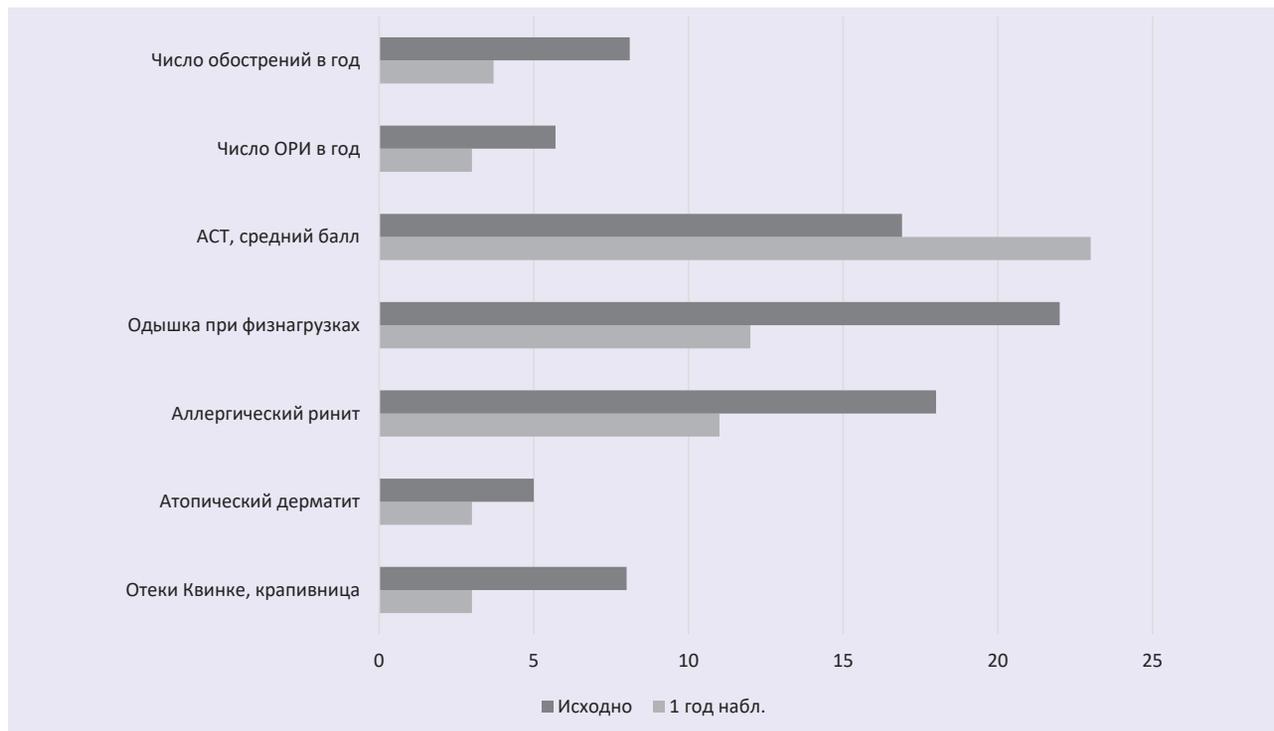


Рис. 1. Динамика симптомов у детей с бронхиальной астмой в ходе проведения клинической апробации.

Данные представлены в виде абсолютного числа больных, если не указано другое. БА – бронхиальная астма; ОРИ – острая респираторная инфекция; АСТ – Asthma Control Test – тест по контролю БА.

Fig. 1. Dynamics of symptoms in children with bronchial asthma during clinical testing.

The data are presented in the form of the absolute number of patients, otherwise not indicated.

было более медленным, что совпадало с менее выраженным клиническим ответом на анти-IgE-терапию, а у 3 пациентов отчетливого улучшения в течение заболевания в ходе 6-месячного лечения омализумабом не было зафиксировано, что соответствовало сохраняющемуся высокому уровню специфических IgE-рецепторов на базофилах.

При анализе объема базисной терапии тоже отмечена клинически значимая положительная динамика: вне приема омализумаба 1 пациент смог полностью отказаться от базисной терапии бронхиальной астмы, монотерапия низкими и средними дозами ИГКС требовалась 5 пациентам, комбинированные ИГКС в низких и средних дозах использовалась 13 пациен-

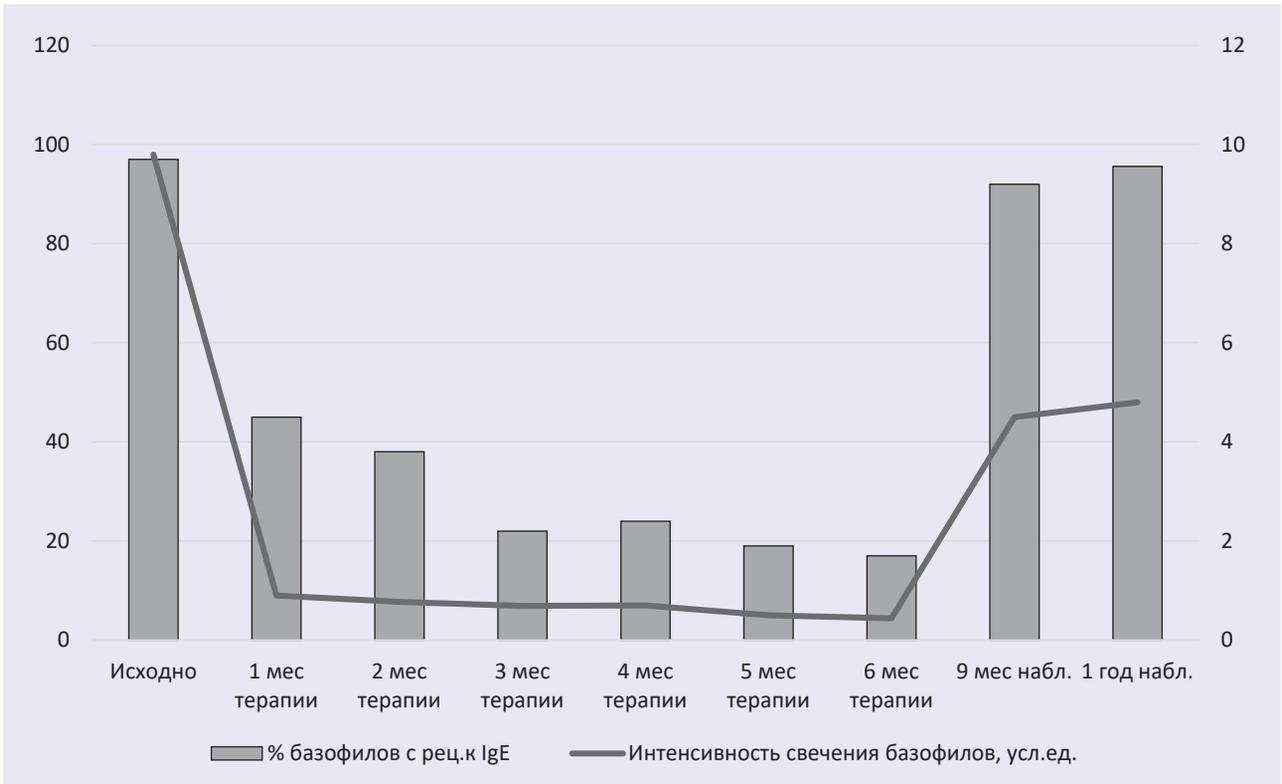


Рис. 2. Динамика относительного числа базофилов с рецепторами к IgE и интенсивности свечения базофилов на фоне курсовой анти-IgE-терапии.

Fig. 2. Dynamics of the relative number of basophils with receptors for IgE and the intensity of luminescence of basophils against the background of course anti-IgE therapy.

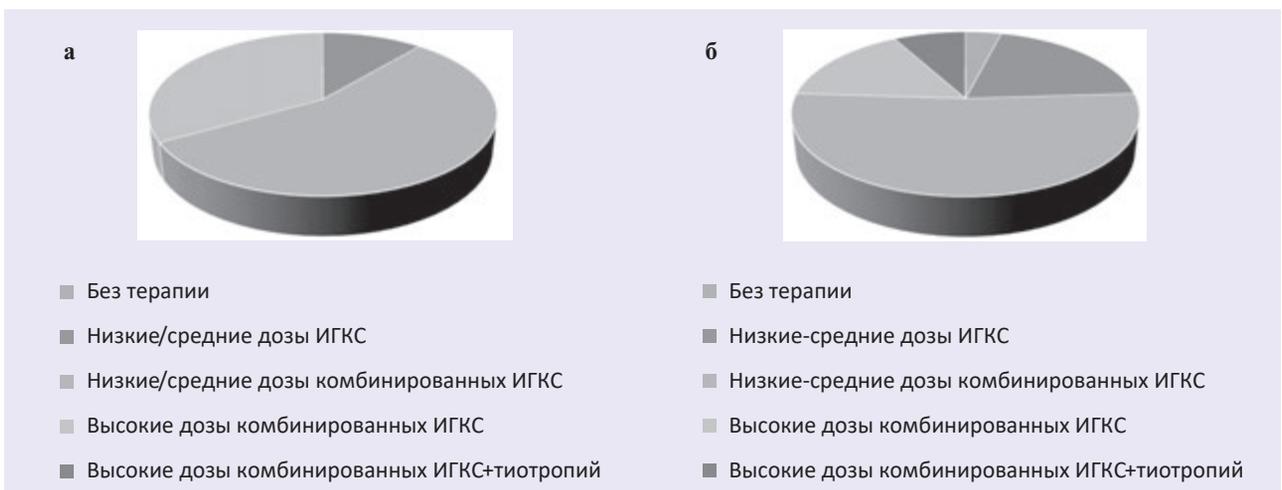


Рис. 3. Динамика объема базисной терапии бронхиальной астмы у детей в ходе клинической апробации. а – объем базисной терапии до лечения; б – объем базисной терапии по окончании КА. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; комб. ИГКС – комбинированные с пролонгированными бета-адреномиметиками ИГКС.

Fig. 3. Dynamics of the basic therapy for bronchial asthma in children during clinical testing.

тами, высокие дозы комбинированных ИГКС принимали 6 пациентов, а 2 пациентам для контроля над течением заболевания помимо высоких доз комбинированных ИГКС потребовалось назначить тиотропия бромид. В целом за время клинической апробации на фоне курсового применения омализумаба у 30% пациентов удалось значительно сократить объем базисной терапии (рис. 3).

Обсуждение и заключение

Таким образом, следует отметить высокую эффективность и безопасность анти-IgE-терапии препаратом омализумаб у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой разной степени тяжести, удовлетворенность результатами лечения как пациентов, так и врачей. В одном случае терапия омализумабом была прервана после второго введения в связи

с выраженными повторными головными болями на 7-й день после введения препарата; во всех остальных случаях переносимость препарата была хорошей и значимых побочных явлений не отмечалось.

Поскольку существующий в настоящее время режим назначения анти-IgE-терапии предусматривает длительное монотонное лечение омализумабом пациентов с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение неопределенного срока, то апробированный метод мониторинга уровня специфических рецепторов к IgE на базофилах методом проточной цитофлуориметрии в перспективе может послужить основой для решения вопроса о прогнозировании эффективности и индивидуальной продолжительности анти-IgE-терапии неконтролируемой атопической бронхиальной астмы у детей [28–32].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Верлан Н.В., Варик Н.А., Секретарева Л.Б., Хашкина Л.А., Лужгина Н.В., Шинкарева В.М., Бондаренко Т.П. Современные возможности оптимизации расходов медицинских учреждений на лечение среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы. Практическая пульмонология 2017; 2: 22–26. [Verlan N.V., Varik N.A., Sekretareva L.B., Hashkina L.A., Luzgina N.V., Shinkareva V.M., Bondarenko T.P. Modern possibilities of optimizing the costs of medical institutions for the treatment of moderate and severe atopic bronchial asthma. Prakticheskaya pul'monologiya 2017; 2: 22–26. (in Russ.)]
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (5-е изд., испр. и перераб.). М.: Оригинал-макет, 2017; 184. [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". Moscow: Original-maket, 2017; 184. (in Russ.)]
3. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л., Алексеева А.А., Добрынина Е.А. Комплексная клинико-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России. Клиническая фармакология и терапия 2016; 25(5): 80–85. DOI: 655198/NEOR/11.16/F4/8000. [Kolbin A.S., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Frolov M.Yu., Galankin T.L., Alekseeva A.A., Dobrynina E.A. Comprehensive clinical and economic examination of the use of omalizumab in severe uncontrolled bronchial asthma in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2016; 25(5): 80–85. (in Russ.)]
4. Куличенко Т.В. Омализумаб в лечении аллергических болезней. Пед фармакология 2007; 4(4): 63–71. [Kulichenko T.V. Omalizumab in the treatment of allergic diseases. Ped farmakologiya 2007; 4(4): 63–71. (in Russ.)]
5. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Ксолар – новые возможности в терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2008; 3: 33–36. [Mizernitsky Yu.L., Cyplenkova S.E. Xolar – new opportunities in the treatment of severe bronchial asthma in children. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya 2008; 3: 33–36. (in Russ.)]
6. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Сорочкина Е.В. Омализумаб: инновационный подход к терапии неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы и коморбидных заболеваний у детей. Рос аллергол журнал 2014; 5: 57–60. [Cyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L., Sokolova L.V., Sorokina E.V. Omalizumab: an innovative approach to the treatment of uncontrolled severe bronchial asthma and comorbid diseases in children. Ros allergol zhurnal 2014; 5: 57–60. (in Russ.)]. DOI: 10.36691/RJA537
7. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Сорочкина Е.В. Клиническая эффективность анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей. Эффективная фармакотерапия (Педиатрия) 2013; 50(5): 34–40. [Cyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L., Sokolova L.V., Sorokina E.V. Clinical efficacy of anti-IgE therapy in severe bronchial asthma in children. Effektivnaya farmakoterapiya (Pediatriya) 2013; 50(5): 34–40. (in Russ.)]
8. Фассахов Р.С. Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы. Пульмонология 2007; 4: 100–105. [Fassahov R.S. Xolar (omalizumab): new treatment options for severe bronchial asthma. Pul'monologiya 2007; 4: 100–105. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-4-100-105
9. Alhossan A., Lee C.S., MacDonald K., Abraham I. «Real-life» Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5(5): 1362–1370e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.002
10. Barnes P.J. Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential. Int Arch Allergy Immunol 2000; 123: 196–204. DOI: 10.1159/000024444
11. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. Respir Med 2006; 100(11): 1907–1917. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.10.004
12. Soresi S., Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy. Allergy Asthma Proc 2006; 27(2 Suppl): S15–23.
13. Bousquet J., Rabe K., Humbert M., Chung K.F., Berger W., Fox H., Ayre G. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. Respir Med 2007; 101(7): 1483–1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011
14. Braunstahl G.J., Chen C.-W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpErience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. Respir Med 2013; 107(8): 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
15. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., Mitchell H.E., Gern J.E., Liu A.H. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med 2011; 364: 1005–1015. DOI: 10.1056/NEJMoA1009705

16. Chapman K.R., Cartier A., McIvor R.A., Jacques H., McIvor R.A., Schellenberg R.R. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. *Can Respir J* 2006; 13(Suppl.B): B1–9. DOI: 10.1155/2006/279435
17. Chipps B.E., Lanier B., Milgrom H., Deschildre A., Hedlin G., Szeffler S.J. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1431–1444. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002
18. 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: 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194
19. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J.Jr., Calatroni A. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6):1476–85. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
20. Walker S., Monteil M., Phelan K., Lasserson T.J., Walters E.H. Anti-IgE for chronic asthma in adult and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003559. DOI: 10.1002/14651858
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): 985–992. DOI: 10.1164/rccm.201701-0120OC
22. National Institute of Health. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. www.gina.orghttps://ginasthma.org
23. NIH/National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Omalizumab decreases colds in inner-city children with asthma. 2016. Retrieved August 11, 2020 from <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/03/160306083848.htm>
24. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.
25. Bochner B.S., McKelvey A.A., Schielmeier R.P., Hildreth J.E.K., MacGlashan D.W. Flow cytometric methods for analysis of human basophil surface antigen and viability. *J Immunol Methods* 1989; 125: 265–271. DOI: 10.1016/0022-1759(89)90102-6
26. Davey H. Flow cytometry for clinical microbiology. *CLI* 2004; 2/3: 12–15. https://www.researchgate.net/publication/233918653_Flow_cytometry_for_clinical_microbiology
27. Shapiro H.M. Practical flow cytometry. New York: Liss, 1988; XXIV: 353.
28. Maetta G. Basophil activation test: do not lose control. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48(3):110–111.
29. Deza G., Bertolin-Colilla M., Pujol R.M., Curto-Barredo L., Soto D., García M. et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab-Therapy. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 698–704. DOI: 10.2340/00015555-2654
30. Maggi E., Rossetti B., Montaini G., Matucci A., Vultaggio A., Mazzone A. et al. Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of long-term treated asthma patients and detaches IgE from FcεRI. *Eur J Immunol* 2018; 48(12): 2005–2014. DOI: 10.1002/eji.201847668
31. Pereira Santos M.C., Campos Melo A., Caetano A., Caiado J., Mendes A., Pereira Barbosa M., Branco Ferreira M. Longitudinal study of the expression of FcεRI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with Omalizumab. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47(2): 38–40.
32. Oliver J.M., Tarleton C.A., Gilmartin L., Archibeque T., Qualls C.R., Diehl L. et al. Reduced FcεRI-Mediated Release of Asthma-Promoting Cytokines and Chemokines from Human Basophils during Omalizumab Therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151(4): 275–284. DOI: 10.1159/000250436

Поступила: 13.09.20

Received on: 2020.09.13

Источник финансирования:

Работа выполнена в рамках Клинической апробации Минздрава РФ №2018-46-12 «Персонализированная терапия бронхиальной астмы у детей с применением курсового метода использования моноклональных антител (анти-IgE терапии)».

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The work was performed within the framework of the clinical approbation of the Ministry of health of the Russian Federation No. 2018-46-12 «Personalized therapy of bronchial asthma in children using the course using monoclonal antibodies (anti-IgE therapy)».

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.