

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 615.038

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12

Безопасность и эффективность применения Омализумаба при бронхиальной астме

Е.А. Стрельцов, В.А. Демидов, Л.В. Цой, М.Э. Коровина, Н.М. Разыщикова, А.Е. Каржауова

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии омализумабом при бронхиальной астме при помощи рандомизированных исследований последних лет. Подробно освещены механизмы патогенеза бронхиальной астмы, эффективность приема препарата и его побочные эффекты. Рассмотрена эффективность приема омализумаба по следующим ключевым точкам исследований: необходимость применения ингаляционных глюкокортикостероидов, качество жизни пациентов и частота обострений. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary и другим.

Ключевые слова: омализумаб, бронхиальная астма, эффективность, обзор, патогенез.

Для цитирования: Стрельцов Е.А., Демидов В.А., Цой Л.В., Коровина М.Э., Разыщикова Н.М., Каржауова А.Е. Безопасность и эффективность применения Омализумаба при бронхиальной астме. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):6-12. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12

Контактное лицо: Евгений Александрович Стрельцов, lidigi@mail.ru.

Safety and efficiency of using Omalizumab in bronchial asthma

E.A. Strel'tsov, V.S. Demidov, L.V. Tsoy, M.E. Korovina, N.M. Razyschikova, A.E. Karzhauova

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

This review reviews the efficacy and safety of omalizumab therapy in bronchial asthma using randomized trials of recent years. Mechanisms of the pathogenesis of bronchial asthma, the effectiveness of the drug and its side effects are discussed in detail. The effectiveness of omalizumab is considered at the following key research points: the need for inhaled glucocorticosteroids, the quality of patients' life and the frequency of exacerbations. Systematic literature search was carried out on the databases Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary and others.

Keywords: omalizumab, bronchial asthma, efficiency, review, pathogenesis.

For citation: Strel'tsov E.A., Demidov V.S., Tsoy L.V., Korovina M.E., Razyschikova N.M., Karzhauova A.E. Safety and efficiency of using Omalizumab in bronchial asthma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):6-12. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12

Corresponding author: Evgeniy A. Strel'tsov, lidigi@mail.ru.

Введение

Бронхиальная астма (БА) — хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой обструкцией воздушного потока, воспалением и гиперчувствительностью дыхательных путей [1].

БА сопровождается повышенной реактивной способностью дыхательных путей, которая включает в себя различные воспалительные клетки (Т-лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы и тучные клетки), структурные клетки (гладкие мышечные и респирационные эпителиальные клетки) и другие типы клеток [2-3].

Симптомы БА можно контролировать, избегая или уменьшая триггеры астмы (аллергены и раздражители) и следуя рекомендациям по соответствующему режиму лечения [4].

Эпидемиология

По оценкам в 2015 г., 18,4 миллиона взрослого населения заболело астмой. Было зарегистрировано 3396 случаев смертей от БА [5]. Проанализировав смертность от БА среди лиц в возрасте 15-64 лет, CDC (Centers for Disease Control and Prevention — Центр по контролю и профилактике) установил несколько причин смертности

за период с 1999-2016 гг. по информации, полученной из 26 государств. Смертность от астмы была идентифицирована по свидетельствам о смерти с использованием МКБ 10. Основные коды причин смерти — J45 (астма) и J46 (астматический статус). Люди в возрасте 15-64 лет были сгруппированы по половому и расовому признаку, этнической принадлежности с использованием стандартной численности населения США в 2000 г.

Зарегистрировано 14 296 (42,9 %) случаев смерти от астмы среди мужчин и 19 011 (57,1 %) среди женщин. Согласно тому, что 11-21 % смертей от астмы может быть связан с профессиональным воздействием, в течение этого периода смертность от астмы у мужчин составляла 1573, а у женщин — 2 091, что могло быть следствием воздействия профессиональной вредности. Смертность могла быть снижена путем принятия мер по предотвращению потенциального вредного воздействия на рабочем месте. Наибольшую профессиональную вредность для мужчин составляют производство продуктов питания, напитков и табачных изделий, а для женщин — работа в сферах социальной помощи, общественных и социальных услуг. Повышенная смертность от астмы среди работников определенных отраслей и профессий подчеркивает значение профессиональной вредности и предотвращения потенциально вредных воздействий на рабочем месте [6].

Показатель распространенности астмы широко варьируется в разных странах: от 21 % для Австралии и до 0,2 % для Китая. Показатели распространенности астмы не только показывают широкие различия между странами и регионами, но и с течением времени показывают тенденцию к росту распространенности [7]. Распространенность астмы увеличивается примерно на 50 % каждые 10 лет [8].

Патогенез

Т-хелперы 2-го типа (Th2) в кластере дифференцировки CD4⁺ играют ключевую роль в развитии астмы и обуславливают возникновение воспалительных реакций II типа посредством выделения большого количества цитокинов [9-10].

Воспалительные реакции II типа описывают воспалительный путь, включающий субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток (Th2-клетки), которые секретируют IL-4, IL-5 и IL-13, а также стимулируют гуморальный иммунитет, характеризующийся высоким титром IgE и эозинофилией. Иммунный ответ в эпителиальных клетках дыхательных путей осуществляется с участием главных регуляторов (IL-33, IL-25, или тимусный стромальный лимфопоэтин), контролирующих созревание CD4⁺ Т-клеток в клетки Th2 и перепроизводство цитокинов 2-го типа (IL-4, IL-5 и IL-13). Цитокины 2-го типа приводят в каскад ряд событий, среди которых активация эпителиальных клеток дыхательных путей, хемоаттракция эффекторных клеток (тучных клеток, эозинофилов и базофилов) и ремоделирование эпителия и субэпителиального матрикса. Все вышеперечисленные изменения в дыхательных путях предрасполагают к повышенному ответу на вдыхание раздражающих частиц [11].

Известно, что IL-5 приводит к агрегации эозинофилов в легочной ткани, поддерживая развитие эозинофилов в костном мозге и путем вербовки эозинофилов в слизистую оболочку дыхательных путей, альвеолы и интерстиций путем продуцирования эотактических хемокинов таких, как эотаксины 1, 2 и 3 (CC chemokine ligand [CCL]: CCL11, CCL24, CCL26) [12]. Эти популяции являются ключевыми факторами в патогенезе различных хронических воспалительных заболеваний типа Th2 [13].

В последнее время компоненты комплемента C3a и C5a рассматриваются как провоспалительные медиаторы, поскольку C3aR и C5aR, связывающиеся отдельно, рекрутируют воспалительные клетки и участвуют в регуляции Т-клеток [14].

IgE играет ключевую роль в развитии и обострении астмы путем связывания с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках и базофилах и сшивании в присутствии антигена при аллергической астме [15]. Два основных рецептора IgE представляют собой FcεRI и CD23/FcεRII, последний из которых обладает более низкой аффинностью. IgE связывается на поверхности тучных клеток и базофилов с рецептором FcεRI настолько плотно, что такие клетки становятся сенситизированными к предварительно связанному IgE и нуждаются лишь в присутствии аллергена для сшивания комплекса IgE/FcεRI и запуска немедленной реакции. CD23 является гомотримером, что обуславливает низкую аффинность каждого IgE-связывающего лектинподобного домена типа C, которая может быть усилена при его связывании с агрегированным IgE в иммунных комплексах, что почти достигает той же степени родства, имеющей место у рецептора FcεRI для IgE. CD23, присутствующий на В-лимфоцитах, регулирует синтез IgE, а его экспрессия на эпителиальных клетках дыхательных путей опосредует транзитоз комплексов IgE/аллерген [16].

Таким образом, IgE-рецепторные взаимодействия опосредуют многие аспекты аллергического ответа, что делает IgE мишенью для эффективного терапевтического вмешательства [17].

Эффективность

Омализумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против IgE [18]. Омализумаб связывается со свободным IgE и блокирует взаимодействие между ним и воспалительными клетками, уменьшая экспрессию рецепторов IgE на воспалительных клетках [19].

Применение омализумаба значительно улучшает качество жизни, а также позволяет пациентам полностью отказаться от ингаляционных глюкокортикостероидов, не увеличивая при этом вероятность возникновения неблагоприятных эффектов [20]. По результатам последних исследований, омализумаб улучшает качество жизни пациентов с неатопической бронхиальной астмой [21]. Кроме того, омализумаб уменьшает количество обострений при аспиринной бронхиальной астме и сезонных обострениях, связанных с вирусными инфекциями у детей [22-23].

Омализумаб снижает количество эозинофилов в крови и мокроте, что коррелирует со снижением количества

обострений БА и улучшением показателей функции легких [24-25]. Снижение количества эозинофилов связано с ингибированием высвобождения цитокинов и факторов хемотаксиса, активирующих эозинофилы, из тучных клеток и базофилов [26]. Количество эозинофилов пропорционально степени тяжести БА [27].

В ходе изучения эффективности терапии омализумабом были получены результаты, свидетельствующие о том, что пациенты с атопической и неатопической БА показали сходный результат лечения [28]. У пациентов с неатопической БА после применения омализумаба снижалось количество обострений, регрессировали симптомы БА и нормализовался уровень ОФВ1 [28]. Механизм, с помощью которого омализумаб оказывает положительное влияние при неатопической БА, остается неясным. Но данные некоторых исследований показывают, что IgE, локализованный в тканях-мишенях, может играть важную роль в патогенезе неатопической БА тяжелой степени тяжести. Экспрессия высокоаффинного рецептора IgE на базофилах и плазмацитоидных дендритных клетках и количество IgG слизистой оболочки бронхов были уменьшены после лечения омализумабом [29-30].

Пациенты с БА, принимающие омализумаб на протяжении четырех месяцев, менее подвержены обострению заболевания, реже нуждаются в госпитализации даже после отмены данного препарата [31]. Пациенты, принимающие омализумаб со средней продолжительностью около 12 недель, снизили среднюю суточную дозу принимаемых ингаляционных глюкокортикостероидов. Терапия омализумабом обеспечила уменьшение количества амбулаторных посещений, госпитализаций в стационар [32].

Применение омализумаба для лечения БА улучшает функцию внешнего дыхания, уменьшает выраженность симптомов, снижает количество обострений. После 12 недель терапии омализумабом пациенты с БА значительно сократили прием ингаляционных глюкокортикостероидов [33].

Омализумаб можно назначать в пожилом возрасте при условии проведения полной диагностики заболевания, так как не существует верхней возрастной границы к назначению данного препарата [34]. Омализумаб облегчает течение БА независимо от возраста, но величина положительных эффектов, наблюдаемых у пожилых людей, несколько ниже, чем в других возрастных группах [35].

В ходе исследования эффективности и безопасности применения омализумаба у детей было выяснено, что из 38 детей, принявших участие в 24-недельном исследовании, 29 пациентов (76,3 %) достигли полностью или хорошо контролируемой БА по сравнению с 9 (23,7 %) пациентами в начале исследования [36].

Омализумаб ведет к лучшему контролю над астмой и оказался эффективным в качестве дополнительной терапии в лечении астмы среднетяжелого и тяжелого течения [37].

Безопасность

Долгосрочное лечение омализумабом безопасно, оно не увеличивает риск развития побочных эффектов. Лабораторные исследования, проведенные для оценки безо-

пасности, которые включали развернутый анализ крови, количественные титры иммуноглобулина в сыворотке и лимфоцитов, не показали значительных отклонений от нормальных диапазонов. В ходе исследования отсутствовали случаи анафилаксии, сывороточной болезни, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Полученные данные о безопасности препарата подтвердили предыдущие данные, опубликованные по использованию омализумаба при эозинофильных желудочно-кишечных расстройствах [38].

В девятилетнем исследовании пятьдесят девять пациентов (64,8 %) получали лечение в течение периода от 3 до 9 лет, 14 из которых от 6 до 9 лет. Шесть пациентов (6,6 %) прекратили прием омализумаба из-за таких побочных явлений, как артралгия/миалгия (3 пациента), крапивница, ангиодистрофия (1 пациент), метроррагия (1 пациент), рецидивирующий герпес labialis (1 пациент). Четверо других пациентов жаловались на легкие побочные эффекты (ринит/конъюнктивит, реакция на месте инъекции, усталость, тромбоз), но продолжали получать лечение [39].

По данным других авторов, сообщалось о 43 побочных явлениях у 24 пациентов, предположительно связанных с омализумабом; из них 19 были классифицированы как серьезные и включали один случай анафилаксии (с последующим прекращением лечения омализумабом) и один случай реакции гиперчувствительности [40].

По данным японских исследователей, тридцать шесть (94,7 %) из тридцати восьми детей (6-15 лет) с неконтролируемой БА тяжелого течения испытали одну нежелательную реакцию от приема омализумаба. Все нежелательные реакции были незначительными или умеренными по степени выраженности. Чаще других реакций отмечалось возникновение назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей и гастроэнтерит. Шесть пациентов испытали серьезные неблагоприятные реакции (из-за госпитализации) в течение периода лечения; обострение астмы случилось у пяти пациентов, крапивница — у одного пациента. Отмены препарата в случае крапивницы и обострения астмы не последовало, поскольку данные состояния полностью разрешились с назначением дополнительной терапии.

Не было случаев анафилактических реакций, злокачественных новообразований, сывороточной болезни, синдрома Чарга-Стросса, тромбоэмболических состояний. Не наблюдалось клинически значимых аномалий в лабораторных исследованиях (включая количество тромбоцитов). Антител против омализумаба не было обнаружено [41].

Частота кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий выше в группе испытуемых, получавших лечение омализумабом, по сравнению с группой, не получавшей данный препарат. Различная степень тяжести астмы в группах испытуемых, вероятно, способствовала этому дисбалансу, однако нельзя исключать некоторое увеличение риска [42].

Тяжелые побочные эффекты были менее выражены в группе, получавшей омализумаб (1,9%), по сравнению с группой плацебо (3 %) [43].

Соотношение японских пациентов, сообщивших, по крайней мере, об одном побочном эффекте, составляло

54,3 % (19 человек), 67,6 % (23 человека) и 58,3 % (21 человек) в группах, получавших омализумаб в дозировке 300 мг, 150 мг и плацебо соответственно. Ни о каких тяжелых или серьезных побочных эффектах не сообщалось ни в одной группе лечения.

Назофарингит был наиболее часто встречающимся побочным эффектом во всех группах лечения, причем чаще регистрировался в группе плацебо (19,4 %), чем в группах, получавших омализумаб в дозировке 300 мг (17,1 %) и 150 мг (17,6 %). Случаи экземы, угревой сыпи, сонливости и бронхита были выше в группе, получавшей омализумаб в дозировке 300 мг (экзема — 11,4 %, угревая сыпь — 5,7 %, сонливость — 5,7 %, бронхит — 5,7 %), чем в группах омализумаба в дозировке 150 мг (экзема — 8,8 %, угревая сыпь — 0 %, сонливость — 0 %, бронхит — 0 %) и плацебо (экзема — 2,8 %, угревая сыпь — 0 %, сонливость — 2,8 %, бронхит — 0 %) [44].

Заключение

Среди препаратов, предназначенных для лечения астмы, большую ценность имеют такие лекарственные средства, которые позволяют хорошо контролировать течение болезни.

Омализумаб продемонстрировал эффективность как в отношении атопической, так и в отношении неатопической бронхиальной астмы. Данный препарат обеспечивает снижение количества обострений, улучшение функциональных показателей (ОФВ1), а также снижение средней суточной дозы глюкокортикостероидов и даже полную их отмену.

Омализумаб облегчает течение астмы у пациентов разных возрастных групп и ведет к лучшему контролю над заболеванием.

Тяжелых побочных эффектов от применения препарата не было зафиксировано, однако имели место такие состояния, как назофарингит, экзема, угревая сыпь, крапивница, артралгии, миалгии, крапивница, причем три последних стали причиной прекращения приема препарата пациентами.

Побочные эффекты омализумаба не зависят от длительности его приема и в большинстве случаев не ограничивают его применение среди пациентов всех возрастных групп.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. // *Immunol Rev.* – 2017. – V.278(1). – P.162–172. doi: 10.1111/immr.12557
2. Nabih E.S., Kamel H.F., Kamel T.B. Association between CD14 polymorphism (–1145G/A) and childhood bronchial asthma. // *Biochem Genet.* – 2016. – V.54. – P.50–60. doi: 10.1007/s10528-015-9699-4
3. Dissanayake S., Jain M., Grothe B., Mciver T., Papi A. An evaluation of comparative treatment effects with high and low dose fluticasone propionate/formoterol combination in asthma. // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2015. – V.35. – P.19–27. doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.001
4. Crocker D.D., Kinyota S., Dumitru G.G., Ligon C.B., Herman E.J., Ferdinands J.M. et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. // *Am J Prev Med.* – 2011. – V.41(2 Suppl 1). – P.S5–32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012
5. CDC. *Asthma: most recent asthma data.* 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
6. Patel O., Syamlal G., Wood J., Dodd K.E., Mazurek J.M. Asthma Mortality Among Persons Aged 15–64 Years, by Industry and Occupation - United States, 1999–2016. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2018. – V.67(2). – P.60–65. doi: 10.15585/mmwr.mm6702a2
7. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. // *Allergy.* – 2004. – V.59(5). – P.469–78.
8. Tsai M.K., Lin Y.C., Huang M.Y., Lee M.S., Kuo C.H., Kuo P.L. et al. The effects of asthma medications on reactive oxygen species production in human monocytes. // *J Asthma.* – 2017. – V.55(4). – P.345–353. doi: 10.1080/02770903.2017.1339798
9. Kaiser S.V., Rodean J., Bekmezian A., Hall M., Shah S.S., Mahant S. et al. Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS) Network: Rising utilization of inpatient pediatric asthma

REFERENCES

1. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2017;278(1):162–172. doi: 10.1111/immr.12557
2. Nabih ES, Kamel HF, Kamel TB. Association between CD14 polymorphism (–1145G/A) and childhood bronchial asthma. *Biochem Genet.* 2016;54:50–60. doi: 10.1007/s10528-015-9699-4
3. Dissanayake S, Jain M, Grothe B, Mciver T, Papi A. An evaluation of comparative treatment effects with high and low dose fluticasone propionate/formoterol combination in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35:19–27. doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.001
4. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2011;41(2 Suppl 1):S5–32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012
5. CDC. *Asthma: most recent asthma data.* 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
6. Patel O, Syamlal G, Wood J, Dodd KE, Mazurek JM. Asthma Mortality Among Persons Aged 15–64 Years, by Industry and Occupation - United States, 1999–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(2):60–65. doi: 10.15585/mmwr.mm6702a2
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59(5):469–78.
8. Tsai MK, Lin YC, Huang MY, Lee MS, Kuo CH, Kuo PL et al. The effects of asthma medications on reactive oxygen species production in human monocytes. *J Asthma.* 2017;55(4):345–353. doi: 10.1080/02770903.2017.1339798
9. Kaiser SV, Rodean J, Bekmezian A, Hall M, Shah SS, Mahant S, et al. Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS) Network: Rising utilization of inpatient pediatric

- pathways. // *J Asthma*. – 2017. – V.55(2). – P.196-207.doi: 10.1080/02770903.2017.1316392
10. Galli S.J. Mast cells and KIT as potential therapeutic targets in severe asthma. // *N Engl J Med*. – 2017. – V.376(20). – P.1983-1984. doi: 10.1056/NEJMe1702653.
11. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. // *Nat Rev Immunol*. – 2015. – V.15. – P.57–65. doi: 10.1038/nri3786
12. Endo Y, Iwamura C, Kuwahara M, Suzuki A, Sugaya K, Tumes D.J. et al. Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. // *Immunity*. – 2011. – V.35(5). – P.733-45. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.017.
13. Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, Endo Y, Hosokawa H, Shinoda K et al. Th2 cells in health and disease. // *Annu Rev Immunol*. – 2017. – V.35. – P.53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350
14. Hess C., Kemper C. Complement-mediated regulation of metabolism and basic cellular processes. // *Immunity*. – 2016. – V.45(2). – P.240-54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.08.003.
15. Platts-Mills T.A. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. // *J Respir Crit Care Med*. – 2001. – V.164(8 Pt 2). – P.S1-5.
16. Sutton B.J, Davies A.M. Structure and dynamics of IgE–receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. // *Immunol. Rev*. – 2015. – V.268(1). – P.222-35. doi: 10.1111/imr.12340
17. Holgate S.T. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. // *World Allergy Organ. J*. – 2014. – V.7(1). – P.17. doi: 10.1186/1939-4551-7-17
18. Schulman E.S. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001. – V.164. – P.S6–S11.
19. Pereira Santos M.C., Campos Melo A., Caetano A., Caiado J., Mendes A., Pereira Barbosa M. et al. 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. – V.47. – P.38–40.
20. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. // *Scientific Reports*. – 2015. – V.5. – P.8191. doi: 10.1038/srep08191
21. Sattler C., Garcia G., Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. // *Curr Opin Pulm Med*. – 2017. – V.23. – P.56–61.
22. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J., Jr, Calatroni A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – V.136. – P.1476–1485.
23. Hayashi H., Mitsui C., Nakatani E., Fukutomi Y., Kajiwarra K., Watai K. et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9α,11β-prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – V.137. – P.1585–1587.e4.
24. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2017. – V.9. – P.3–14.
25. Li J., Kang J., Wang C., Yang J., Wang L., Kottakis I. et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a Randomized Phase III Study. // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2016. – V.8. – P.319–328.
26. Kupryś-Lipińska I., Molińska K., Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory ric asthma pathways. // *J Asthma*. – 2017;55(2):196-207.doi: 10.1080/02770903.2017.1316392
10. Galli S.J. Mast cells and KIT as potential therapeutic targets in severe asthma. // *N Engl J Med*. – 2017;376(20):1983-1984. doi: 10.1056/NEJMe1702653.
11. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. // *Nat Rev Immunol*. – 2015;15:57–65. doi: 10.1038/nri3786
12. Endo Y, Iwamura C, Kuwahara M, Suzuki A, Sugaya K, Tumes DJ et al. Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. // *Immunity*. – 2011;35(5):733-45. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.017.
13. Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, Endo Y, Hosokawa H, Shinoda K et al. Th2 cells in health and disease. // *Annu Rev Immunol*. – 2017;35:53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350
14. Hess C, Kemper C. Complement-mediated regulation of metabolism and basic cellular processes. // *Immunity*. – 2016;45(2):240-54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.08.003.
15. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. // *J Respir Crit Care Med*. – 2001;164(8 Pt 2): S1-5.
16. Sutton B J, and Davies AM. Structure and dynamics of IgE–receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. // *Immunol. Rev*. – 2015;268(1):222-35. doi: 10.1111/imr.12340
17. Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. // *World Allergy Organ. J*. – 2014;7(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-7-17
18. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001;164:S6–S11.
19. Pereira Santos MC, Campos Melo A, Caetano A, Caiado J, Mendes A, Pereira Barbosa M et al. 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;47:38–40.
20. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. // *Scientific Reports*. – 2015;5:8191. doi: 10.1038/srep08191
21. Sattler C, Garcia G, Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. // *Curr Opin Pulm Med*. – 2017;23:56–61.
22. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Jr, Calatroni A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015;136:1476–1485.
23. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwarra K, Watai K et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9α,11β-prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016;137:1585–1587.e4.
24. Fajt ML, Wenzel SE. Development of new therapies for severe asthma. // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2017;9:3–14.
25. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a Randomized Phase III Study. // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2016;8:319–328.
26. Kupryś-Lipińska I, Molińska K, Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. // *Pneumonol Alergol Pol*. – 2016;84:232–243.
27. Carr TF, Berdnikovs S, Simon HU, Bochner BS, Rosenwasser LJ. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. // *World Allergy Organ J*. – 2016;9:21.

- tract in patients with allergic asthma. // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2016. – V.84. – P.232–243.
27. Carr T.F., Berdnikovs S., Simon H.U., Bochner B.S., Rosenwasser L.J. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. // *World Allergy Organ J.* – 2016. – V.9. – P.21.
 28. de Llano L.P., Vennera M.C., Álvarez F.J., Medina J.F., Borderías L., Pellicer C et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. // *J Asthma.* – 2013. – V.50. – P.296–301.
 29. Garcia G., Magnan A., Chiron R., Contin-Bordes C., Berger P., Taillé C. et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. // *Chest.* – 2013. – V.144. – P.411–419.
 30. Pillai P., Chan Y.C., Wu S.Y., Ohm-Laursen L., Thomas C., Durham S.R. et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. // *Eur Respir J.* – 2016. – V.48. – P.1593–1601.
 31. Chen H.C., Huang C.D., Chang E., Kuo H.P. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominantly chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2016. – V.16. – P.3. doi: 10.1186/s12890-015-0156-2
 32. Niven R.M., Saralaya D., Chaudhuri R., Masoli M., Clifton I., Mansur A.H. et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). // *BMJ Open.* – 2016. – V.6(8). – P.e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857
 33. Donald D.W. Asthma and Therapeutics: Recombinant Therapies in Asthma. // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2005. – V.1(1). – P.34–41. doi: 10.1186/1710-1492-1-1-34
 34. Scichilone N., Ventura M.T., Bonini M., Braido F., Bucca C., Caminati M. et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. // *Clin Mol Allergy.* – 2015. – V.13(1). – P.7. doi: 10.1186/s12948-015-0016-x
 35. Sposato B., Scalese M., Latorre M., Scichilone N., Matucci A., Milanese M. et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. // *Respir Med.* – 2016. – V.119. – P.141–149. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.005
 36. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T., Fujisawa T., Akasawa A., Ito K. et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. // *Allergol Int.* – 2017. – V.66(1). – P.106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004
 37. Al-Ahmad M., Arifhodzic N., Nurkic J., Maher A., Rodriguez-Bouza T., Al-Ahmed N. et al. “Real-life” Efficacy and Safety Aspects of Four-year Omalizumab Treatment for Asthma. // *Med Princ Pract.* – 2018. doi: 10.1159/000487482
 38. Foroughi S., Foster B., Kim N., Bernardino L.B., Scott L.M., Metcalfe D.D. et al. (2007) Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – V.120(3). – P.594–601.
 39. Di Bona D., Fiorino I., Taurino M., Frisenda F., Minenna E., Pasculli C. et al. Long-term «real-life» safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. // *Respir Med.* – 2017. – V.130. – P.55–60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013
 40. Simpson C.R., Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. // *J R Soc Med.* – 2010. – V.103. – P.98–106. doi:10.1258/jrsm.2009.090348
 41. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T., Fujisawa T., Akasawa A., Ito K. et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy.
 28. de Llano L.P., Vennera M.C., Álvarez F.J., Medina J.F., Borderías L., Pellicer C et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. // *J Asthma.* 2013;50:296–301.
 29. Garcia G., Magnan A., Chiron R., Contin-Bordes C., Berger P., Taillé C et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. // *Chest.* 2013;144:411–419.
 30. Pillai P., Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. // *Eur Respir J.* 2016;48:1593–1601.
 31. Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominantly chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. // *BMC Pulmonary Medicine.* 2016;16:3. doi: 10.1186/s12890-015-0156-2
 32. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, Mansur AH et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). // *BMJ Open.* 2016;6(8):e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857
 33. Donald DW. Asthma and Therapeutics: Recombinant Therapies in Asthma. // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2005;1(1):34–41. doi: 10.1186/1710-1492-1-1-34
 34. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, Braido F, Bucca C, Caminati M et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. // *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):7. doi: 10.1186/s12948-015-0016-x
 35. Sposato B, Scalese M, Latorre M, Scichilone N, Matucci A, Milanese M et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. // *Respir Med.* 2016;119:141–149. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.005
 36. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. // *Allergol Int.* 2017;66(1):106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004
 37. Al-Ahmad M, Arifhodzic N, Nurkic J, Maher A, Rodriguez-Bouza T, Al-Ahmed N et al. “Real-life” Efficacy and Safety Aspects of Four-year Omalizumab Treatment for Asthma. // *Med Princ Pract.* 2018. doi: 10.1159/000487482
 38. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Metcalfe DD et al. (2007) Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. // *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):594–601.
 39. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C et al. Long-term «real-life» safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. // *Respir Med.* 2017;130:55–60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013
 40. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. // *J R Soc Med.* 2010;103:98–106. doi:10.1258/jrsm.2009.090348
 41. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. // *Allergol Int.* 2015;64(4):364–70. doi: 10.1016/j.alit.2015.05.006
 42. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szefer SJ, Bradley MS, Carrigan G et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. // *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1489–1495.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.038
 43. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma

- // *Allergol Int.* – 2015. – V.64(4). – P.364-70. doi: 10.1016/j.alit.2015.05.006.
42. Iribarren C., Rahmaoui A., Long A.A., Szefer S.J., Bradley M.S., Carrigan G. et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – V.139(5). – P.1489-1495.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.038.
43. Li J., Kang J., Wang C., Yang J., Wang L., Kottakis I. et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2016. – V.8(4). – P.319-28. doi: 10.4168/aa.2016.8.4.319
44. Hide M., Igarashi A., Yagami A., Chinuki Y., Inomata N., Fukunaga A. et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. // *Allergol Int.* – 2017. – P.S1323-8930(17)30154-5. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.001
- Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(4):319-28. doi: 10.4168/aa.2016.8.4.319
44. Hide M, Igarashi A, Yagami A, Chinuki Y, Inomata N, Fukunaga A et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. *Allergol Int.* 2017:S1323-8930(17)30154-5. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.001

Информация об авторах

Стрельцов Евгений Александрович, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Демидов Владислав Сергеевич, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-0035-3581, Demidovvlad@mail.ru.

Цой Людмила Владимировна, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0001-7134-2428, Lyudmila.tsoyy@gmail.com.

Коровина Мария Эдуардовна, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0003-0439-0846, Korovina94@mail.ru.

Разыщикова Надежда Максимовна, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0003-4896-7969, miss.2494@bk.ru.

Каржауова Асель Есеткызы, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-7573-0687, asselya0303@yandex.kz.

Information about the authors

Evgeniy A. Strel'tsov, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Vladislav S. Demidov, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-0035-3581, Demidovvlad@mail.ru.

Lyudmila V. Tsoy, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-7134-2428, Lyudmila.tsoyy@gmail.com.

Mariya E. Korovina, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-0439-0846, Korovina94@mail.ru.

Nadezhda M. Razyschikova, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-4896-7969, miss.2494@bk.ru.

Asel' E. Karzhauova, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-7573-0687, asselya0303@yandex.kz.

Получено / Recived: 1.03.2019

Принято к печати / Accepted: 3.04.2019