

Выводы. Отмечена более высокая встречаемость первично-склерозирующего холангита на территории Удмуртской Республики, а также нечастое выявление сакроилеитов. Полученные данные позволят сузить диагностический поиск и усовершенствовать диагностику воспалительных заболеваний кишечника в целом.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман, Я.С. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман, Ю.И. Третьякова // Клиническая медицина. — 2013. — № 11. — С.27—33.
2. Назаренко, Л.И. Питание и воспалительные заболевания кишечника / Л.И. Назаренко, А.Ю. Барановский // Медицинский академический журнал. — 2012. — Т. 12, № 2. — С.28—34.
3. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит: пер. с нем. / Г. Адлер. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. — С.83—115.
4. Жилин, С.А. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / С.А. Жилин, В.Г. Радченко, В.П. Добрица // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2013. — Т. 5, № 2. — С.111—117.
5. Подымова, С.Д. Первичный склерозирующий холангит / С.Д. Подымова // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2009. — № 2. — С.75—82.

6. Шевцов, В.Д. К вопросу о врачебной ошибке как одному из видов дефектов медицинской помощи при хирургических вмешательствах / В.Д. Шевцов, О.А. Дмитриева // Проблемы экспертизы в медицине. — 2007. — № 27-3. — С.4—7.

REFERENCES

1. Zimmerman YS, Zimmerman IY, Tretyakova Yul. Yazvennyj kolit i bolezni Krona: sovremennye predstavleniya chast' 1: Definicija, terminologija, rasprostranennost', etiologija i patogenez, klinika, oslozheniya, klassifikacija [Ulcerative colitis and Crohn's disease: modern views part 1: Definition, terminology, prevalence, etiology and pathogenesis, clinic, complications, classification]. Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]. 2013; 11: 27-33.
2. Nazarenko LI, Baranovskiy AYU. Pitanie i vospalitel'nye zabolovaniya kishechnika [Nutrition and inflammatory bowel diseases]. Medical academic journal [Medicinskij akademicheskij zhurnal]. 2012; 12 (2): 28-34.
3. Adler G. Bolezni Krona i yazvennyj kolit [Crohn's disease and ulcerative colitis]. Moskva: Geotar-Med [Moscow: Geotar-Med]. 2001; 83-115.
4. Zhilin SA, Radchenko VG, Dobritsa VP. Vnekishechnye proyavleniya vospalitel'nyh zabolovaniy kishechnika [Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni II Mechnikova [Vestnik of the North-West State Medical University named after AI Mechnikov]. 2013; 5 (2): 111-117.
5. Podymova SD. Pervichnyj skleroziruyushchij holangit [Primary sclerosing cholangitis]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [The medical bulletin of the North Caucasus]. 2009; 2: 75-82.
6. Shevtsov VD, Dmitrieva OA. K voprosu o vrachebnoj oshibke kak odnomu iz vidov defektov medicinskoj pomoshchi pri hirurgicheskikh vmeshatel'stvah [On the issue of medical error, as one of the types of medical care defects in surgical competitions]. Problemy ekspertizy v medicine [Problems of expertise in medicine]. 2007; 27 (3): 4-7.

© О.П. Уханова, А.А. Джабарова, И.В. Сивун, Е.И. Бурьндина, 2018

УДК 616.211-002.193-056.3-085.37

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40

ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

УХАНОВА ОЛЬГА ПЕТРОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310; зав. кабинетом аллергологии-иммунологии ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Россия, 355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1, тел. +7(8652) 71-71-66, e-mail: uhanova_1976@mail.ru

ДЖАБАРОВА АЛЕКСАНДРА АНАТОЛЬЕВНА, медсестра высшей категории кабинета аллергологии-иммунологии ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Россия, 355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1

СИВУН ИННА ВЯЧЕСЛАВОВНА, канд. биол. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Россия, 355009, Ставрополь, ул. Пушкина, 1

БУРЬНДИНА ЕЛЕНА ИГОРЕВНА, врач-лаборант иммунологической лаборатории ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Россия, 355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1

Реферат. Революционный прорыв в иммунологии произошел благодаря активному созданию и внедрению генно-инженерной терапии для лечения тяжелых хронических заболеваний. В аллергологии с 2007 г. для лечения тяжелой атопической астмы широко применяются моноклональные анти-IgE-антитела (омализумаб). Общие IgE-зависимые механизмы патогенеза сезонного аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы позволяют расширить показания анти-IgE-терапии. Омализумаб был рассмотрен в качестве дополнительной или альтернативной терапии сезонного аллергического ринита. **Цель** — оценить эффективность терапии сезонного аллергического ринита анти-IgE моноклональными антителами (омализумабом). **Материал и методы.** Представлен собственный опыт применения омализумаба для лечения пациентов с сезонным аллергическим

ринитом, индуцированным пылью трав, в рутинной клинической практике. Используются стандартные методы обследования пациентов (кожные тесты, ИФА для определения концентрации IgE), индивидуальный подбор дозы омализумаба и статистическая обработка полученных данных. **Результаты и их обсуждение.** Представлена динамика уровней общего IgE на фоне обострения, ремиссии сезонного аллергического ринита и после назначения омализумаба, при этом отмечена положительная динамика. Продолжительность и тяжесть симптомов сезонного аллергического ринита, а также объем симптоматической терапии были уменьшены на фоне терапии омализумабом. Была продемонстрирована высокая приверженность к биологической терапии сезонного аллергического ринита. **Выводы.** Включение омализумаба в схему лечения сезонного аллергического ринита тяжелого течения как самостоятельного, так и коморбидного заболевания является перспективным.

Ключевые слова: омализумаб, IgE, сезонный аллергический ринит, генно-инженерная терапия.

Для ссылки: Перспективы генно-инженерной терапии сезонного аллергического ринита тяжелого течения / О.П. Уханова, А.А. Джабарова, И.В. Сивун, Е.И. Бурындина // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 2. — С.36-40. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40.

PERSPECTIVES OF GENETICALLY ENGINEERED THERAPY IN SEVERE SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

UKHANOVA OLGA P., D. Med. Sci., professor of the Department of immunology with advanced professional training course of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310; Head of allergy and immunology office of Stavropol Regional Clinical Hospital, 355030, Stavropol, Semashko str., 1, tel. +7(8652)71-71-66, e-mail: uhanova_1976@mail.ru

DZHABAROVA ALEKSANDRA A., master level nurse of office of allergy and immunology of Stavropol Regional Clinical Hospital, Russia, 355030, Stavropol, Semashko str., 1

SIVUN INNA V., C. Biol. Sci., associate professor, North-Caucasus Federal University, Russia, 355009, Stavropol, Pushkin str., 1

BURINDINA ELENA I., laboratory technician of the laboratory of immunology of Stavropol Regional Clinical Hospital, Russia, 355030, Stavropol, Semashko str., 1

Abstract. Revolutionary breakthrough in immunology has happened due to active development and implementation of genetically engineered medications for severe chronic disease treatment. Serum IgE monoclonal antibodies (omalizumab) are successfully used in allergology since 2007 for atopic bronchial asthma treatment. General IgE-dependent seasonal allergic rhinitis and atopic bronchial asthma development mechanism implies possible extension of indications for this therapy. Omalizumab was first used as an additional or alternative method of uncontrolled severe seasonal allergic rhinitis treatment. **Aim.** The efficacy of severe allergic rhinitis treatment with IgE monoclonal antibodies (omalizumab) has been evaluated. **Material and methods.** A personal experience of omalizumab administration in routine practice in patients with severe seasonal allergic rhinitis, associated with weeds flowering, is presented. Standard methods of specific allergic patient examination (skin allergen tests, ELISA test for serum IgE level) were applied. Statistical processing of acquired data and individual titration of omalizumab dose was performed according to the manual. **Results and discussion.** The dynamics of IgE level in exacerbation, remission and after administering medication are presented during several seasons of weed flowering. Prominent positive dynamics were noted. Duration and severity of seasonal allergic rhinitis symptoms as well as the volume of symptomatic drug therapy has decreased. A high commitment to biological therapy for seasonal allergic rhinitis was demonstrated. **Conclusion.** Omalizumab treatment inclusion is promising both in severe and comorbid seasonal allergic rhinitis.

Key words: omalizumab, IgE, seasonal allergic rhinitis, genetically engineered therapy.

For reference: Ukhanova AP, Dzhabarova AA, Sivun VI, Burindina EI. Perspectives of genetically engineered therapy in severe seasonal allergic rhinitis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (2): 36-40. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40.

Введение. Сезонный аллергический ринит (САР) среднетяжелого и тяжелого течения является хроническим заболеванием, значительно снижающим качество жизни человека. Даже опытному аллергологу или оториноларингологу не всегда удается контролировать симптомы САР в период обострения. Современные рекомендации позволяют широко использовать системные антигистаминные, антилейкотриеновые препараты, топические глюкокортикостероиды, системные глюкокортикостероиды и аллергенспецифическую иммунотерапию [1]. Однако комплексная терапия не всегда подавляет воспаление, и симптомы заболевания продолжают беспокоить пациента. Особенно актуальна эта проблема на юге России, где пыление растений и спороношение плесневых грибов происходит практически весь год.

Активное внедрение генно-инженерной терапии расширяет возможности практической аллерго-

гии-иммунологии [2, 3]. Наиболее изучен препарат *омализумаб*, который одним из первых был зарегистрирован в РФ [4]. Он имеет большую доказательную базу по эффективности и безопасности моноклональной терапии атопических заболеваний начиная с 2001 г. [5, 6]. Данные по омализумабу при тяжелой бронхиальной астме включают в себя многочисленные рандомизированные клинические исследования и исследования реальной клинической практики, в которых приняли участие более 4 000 пациентов [7, 8]. Практически во всех клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность препарата у детей и взрослых [9].

В России с 2007 г. по настоящее время омализумаб успешно применяется для лечения атопической бронхиальной астмы и хронической спонтанной крапивницы аллергологами-иммунологами и дерматовенерологами [10, 11, 12]. По сравнению с другими моноклональными антителами, используемыми в

ревматологии, неврологии, онкологии и других разделах медицины, омализумаб, помимо клинической эффективности, оказался экономически доступен для наших пациентов. Таким образом, день за днем, на протяжении 10 лет, у аллергологов-иммунологов вместо фобии сформировалось доверие к этому препарату и генно-инженерной терапии в целом.

Многочисленные зарубежные и немногочисленные отечественные публикации демонстрируют расширение показаний для назначения омализумаба пациентам с различными фенотипами бронхиальной астмы, коморбидными заболеваниями: полипозным риносинуситом, atopическим дерматитом, аллергическим ринитом и вирусиндуцированной бронхиальной астмой [13, 14, 15, 16, 17].

С 2009 г. в ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» был опыт применения омализумаба 34 пациентам с тяжелым сезонным аллергическим ринитом, индуцированным пылью амброзии полыннолистной и полыни горькой [18]. Необходимые элиминационные мероприятия и полный объем фармакотерапии согласно рекомендациям ARIA-2008 не принесли значительного улучшения качества жизни нашим пациентам. Понимая общие патогенетические механизмы развития и центральную роль IgE в развитии atopических заболеваний, мы включили терапию омализумабом в комплексное лечение сезонного аллергического ринита тяжелого течения [19].

Таким образом, **целью** нашего исследования явилась оценка эффективности омализумаба в лечении тяжелого САР.

Материал и методы. Нами было обследовано 36 человек. Омализумабом было пролечено 34 больных с тяжелой формой САР, сенсибилизированных к пыльце амброзии и полыни горькой, двое получали лечение один сезон. Все пациенты подписали информированное согласие на проводимое вмешательство. Больные САР самостоятельно приобретали препарат в необходимом объеме. Следует отметить особенность популяции пациентов, получающих омализумаб. Это молодые, трудоспособные люди, их близкие родственники, занятые в собственном бизнесе или государственном управлении. Быстрое и безопасное восстановление трудоспособности было основным требованием таких пациентов. Все пациенты имели многолетний опыт применения системных депонированных глюкокортикостероидов, пренебрегая опасностью развития кратко- и долгосрочных побочных эффектов этих препаратов. Еще одной проблемой, послужившей причиной выбора терапии моноклональными антителами и высокой приверженности в последующем пациентам, явилось отсутствие зарегистрированной сублингвальной аллергенспецифической терапии (АСИТ) сезонного аллергического ринита, связанного с цветением амброзии, полыни и спороношением грибов рода *Alternaria* в нашей стране. Инъекционные методы АСИТ не устраивали востребованных в бизнесе и управлении пациентов из-за высокой занятости. Сенсибилизацию больных выявляли специфическими аллергологическими методами диагностики аллергического ринита (АР): сбором

анамнеза и проведения кожного тестирования методом укола с помощью прик-ланцетов и стандартных диагностических аллергенов 7500 ± 2500 PNU («Микроген», Ставрополь). Дозу и частоту введения омализумаба определяли на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). Средний вес пациентов составил $(66,4 \pm 12,1)$ кг. Средний возраст пациентов — (45 ± 19) лет. Объем терапии был подобран на основании веса и уровня общего IgE согласно таблице, прилагаемой к инструкции по использованию омализумаба. Рекомендуемая доза препарата составляла от 150,0 до 375,0 мг 1 раз в 2 или 4 нед. Вводили омализумаб подкожно, согласно инструкции.

Пациенты с первой декады августа по ноябрь получали препарат подкожно в амбулаторных условиях. За пациентами наблюдали 2 ч и при отсутствии нежелательных явлений отпускали домой до следующей инъекции. Следует отметить, что мы не видели системных аллергических реакций. Однократно у одного пациента было синкопальное состояние непосредственно во время введения препарата. После выяснилось, что пациент был голоден и боялся инъекций. В дальнейшем режим введения и объем дозирования омализумаба не были изменены этому пациенту. Он успешно завершил лечение в плановом порядке. У некоторых пациентов мы наблюдали местные реакции. Местная реакция, как правило, развивалась при сокращении сроков растворения препарата, более быстром введении препарата медсестрой, введением препарата в одно и то же место подкожно. Поэтому вводить омализумаб должна опытная, обученная медсестра. Местные реакции медперсоналом оценивались как нежелательное явление. Пациентов местные реакции не беспокоили, так как полностью разрешались в течение первых 30—40 мин наблюдения в поликлинике. Следует отметить, что после второй инъекции препарата пациенты отметили полный контроль над симптомами ринита и самостоятельно отменили сопутствующую фармакотерапию (антигистаминные препараты и топические глюкокортикостероиды), не возвращаясь к ней до конца терапии омализумабом.

В качестве основного критерия эффективности и безопасности проведенной терапии мы использовали объективную оценку уменьшения/исчезновения симптомов САР на 12-ю и 16-ю нед терапии, что совпадало с пиком цветения сорных трав. А также мы наблюдали динамику общего IgE периферической крови больных сезонным аллергическим ринитом. Общий IgE в сыворотке определяли методом ИФА (ООО «Микроген», Ставрополь) в иммунологической лаборатории ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». В рамках стандартного обследования пациентов были проведены клинические лабораторные исследования биообразцов крови на эозинофилию, лейкоцитоз, СОЭ и биохимический анализ крови. По моче методом тест-полоски исключали беременность у женщин; t-критерий Стьюдента был использован для статистического анализа. Нулевая гипотеза $p < 0,05$ считалась достоверной.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты отмечали значительное улучшение состояния на фоне терапии омализумабом.

Согласно полученным данным иммунологического исследования периферической крови у больных САР в стадию обострения отмечается увеличение уровня общего IgE (табл. 1).

Таблица 1

Показатели концентрации общего IgE в сыворотке крови у больных САР в период обострения (M±m)

Показатель	САР тяжелого течения (n=34), до терапии сезон 1	САР тяжелого течения (n=34), до терапии сезон 2	Достоверность отличий
	1-я группа	2-я группа	
IgE, ME/мл	495,2±51,1	277±14,6	$p_{1-2}=0,001$

Исходный уровень общего IgE в сезон обострения в августе следующего года был ниже по сравнению с исходным уровнем предыдущего года.

Повторное исследование сывороточного IgE выявило повышенный уровень последнего (табл. 2), что потребовало разъяснений пациентам механизма связывания омализумаба и сывороточно-IgE в циркулирующие комплексы с последующим их выведением из организма.

Таблица 2

Динамика содержания сывороточного IgE периферической крови больных САР на фоне лечения омализумабом (M±m)

Показатель	До лечения (n=34)	САР тяжелого течения (n=34)		Достоверность отличий между группами
		12 нед		
		1-я группа	2-я группа	
IgE, ME/мл	495,2±51,1	725,2±189,1	926,4±174,2	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,5$

Пациенты, которые отметили хороший клинический эффект после терапии омализумабом в следующий сезон поллинозиса изъявили желание повторно провести лечение. На повторное лечение пациенты явились перед сезоном за месяц раньше. Предварительно пациентам было проведено исследование общего IgE в сыворотке крови. Понимание патогенетического воздействия препарата на организм пациента обеспечило высокий уровень приверженности пациентов к проводимой терапии моноклональными антителами.

Таким образом, в течение нескольких лет мы наблюдаем одних и тех же пациентов, приверженных к генно-инженерной терапии сезонного аллергического ринита тяжелого течения. Следует отметить, что у большинства пациентов уменьшилась тяжесть клинических симптомов САР в текущем и следующем сезоне, а именно: заложенность носа, обильная ринорея, чиханье пароксизмами, затек слизистых выделений по задней стенке глотки, восстанавливалось обоняние. Сократился период длительности симптомов САР. У пациентов нормализовался сон и дневная активность. Объем фармакотерапии снизился до степени приема антигистаминных препаратов

по рекомендациям ARIA-2008. Некоторые пациенты 2—3-го сезона не обращались за медицинской помощью, организуя себе элиминационные мероприятия в виде отпуска с августа по сентябрь за пределами юга России. Но при отсутствии такой возможности симптомы тяжелого САР возобновлялись, и пациенты целенаправленно возвращались к терапии моноклональными антителами в текущий и следующий сезон.

На наш взгляд, у пациентов с тяжелым САР в анамнезе при наличии клинических симптомов в момент обращения за медицинской помощью и при отсутствии эффективности стандартной фармакотерапии стартовая терапия омализумабом может быть инициирована в любое время. Разница в 1—2 мес не является принципиальной. Омализумаб клинически эффективен как при введении за 1—2 мес до сезона, так и в разгар сезона. Нецелесообразно вводить препарат на спаде пыления растений, т.е. в момент позднего обращения пациента за помощью.

Выводы. Включение омализумаба в схему лечения сезонного аллергического ринита тяжелого течения как самостоятельного, так и коморбидного заболевания является перспективным. Это позволит специалисту лучше моделировать IgE-зависимое воспаление, следовательно, контролировать симптомы САР.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz [et al.] // *Allergy*. — 2008. — Vol. 86. — P.8—160.
- Lommatzsch, M. Novel strategies for the treatment of asthma / M. Lommatzsch, P. Stoll // *Allergo J. Int.* — 2016. — Vol. 25. — P.11—17.
- Merritt, L.F. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care / L.F. Merritt, E.W. Sally // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 135. — P.299—310.
- Ильина, Н.И. Иммунобиологические препараты в лечении бронхиальной астмы: опыт и перспективы применения (совет экспертов) / Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Л.П. Сизякина // *Российский аллергологический журнал*. — 2015. — № 5. — С.90—93.
- Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma / W. Busse, J. Corren, B.Q. Lanier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P.184—190.
- The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics/ M. Soler, J. Matz, R. Townley [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2001. — Vol. 18. — P.254—261.
- Barnes, N. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study / N. Barnes,

- A. Menzies-Gow, A.H. Mansur // *J. Asthma*. — 2013. — Vol. 50. — P.529—536.
8. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review / I. Abraham, A. Alhossan, C.S. Lee, H. Kutbi // *Allergy*. — 2016. — Vol. 71. — P.593—610.
 9. Italian real-life experience of omalizumab / M. Cazzola, G. Camiciottoli, M. Bonavia [et al.] // *Respir. Med.* — 2010. — Vol. 104. — P.1410—1416.
 10. *Normansell, R.* Omalizumab for asthma in adults and children / R. Normansell, S. Walker, S.J. Milan // *Cochrane Data base Syst. Rev.* — 2014.
 11. Уханова, О.П. Клинический случай лечения атопического дерматита моноклональными антителами к иммуноглобулину E / О.П. Уханова // Сборник научных статей: 14-я Ежегодная Неделя медицины Ставрополя, 15—17 сентября 2010 г. — Ставрополь, 2010. — С.138—140.
 12. Данилычева, И.В. Отечественный опыт лечения омализумабом пациентов с хронической крапивницей / И.В. Данилычева, Н.И. Ильина, О.Г. Елисютина // Российский аллергологический журнал. — 2005. — № 3. — С.16—21.
 13. Сизякина, Л.П. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности / Л.П. Сизякина, Е.В. Чурюкина // Российский аллергологический журнал. — 2015. — № 2. — С.11—14.
 14. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations / S.J. Teach, M.A. Gill, A. Togias [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 136. — P.1476—1485.
 15. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation / E. Gevaert, N. Zhang, O. Krysko [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — Vol. 139. — P.1849—1860.
 16. Gevaert, P. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma / P. Gevaert [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 131. — P.110—116.
 17. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR / A.M. Vignola, M. Humbert, J. Bousquet [et al.] // *Allergy* — 2004. — Vol. 59. — P.709—717.
 18. Уханова, О.П. Использование моноклональных антител в лечении тяжелого сезонного аллергического ринита // Наука и современность-2010: сб. ст. V Междунар. науч.-практ. конф. — Новосибирск, 2010. — С.172—174.
 19. Galli, S.J. IgE and mast cells in allergic disease / S.J. Galli, M. Tsai // *Nat. Med.* — 2012. — Vol. 18. — P.693—704.
- REFERENCES**
1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and Allergen). *Allergy*. 2008; 86: 8–160.
 2. Lommatzsch M, Stoll P. Novel strategies for the treatment of asthma. *Allergo J Int*. 2016; 25: 11–17.
 3. Merritt LF, Sally EW. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 299–310.
 4. Il'ina NI, Kurbacheva OM, Sizyakina LP et al. Immunobiologicheskie preparaty v lechenii bronkhial'noj astmy: opyt i perspektivy primeneniya (Sovet Ekspertov) [Immunobiological medications for bronchial asthma treatment: experience and perspectives of usage (Panel of experts)]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2015; 5: 90-93.
 5. Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 184–190.
 6. Solèr M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18: 254–261.
 7. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013; 50: 529–536.
 8. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. 2016; 71: 593–610.
 9. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010; 104: 1410–1416.
 10. Normansell R, Walker S, Milan SJ. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
 11. Ukhanova OP. Klinicheskij sluchaj lecheniya atopicheskogo dermatita monoklonal'nymi antitelami k immunoglobulinu E [Clinical case of atopic dermatitis treatment with monoclonal antibodies to immunoglobulin E]. *Stavropol': Sbornik nauchnykh statej 14-ya ezhegodnaya Nedelya meditsiny Stavropol'ya 15-17.09.2010 [Stavropol: Collection of scientific articles, 14th annual Stavropol region medicine week 15-17.09.2010]*. 2010; 138-140.
 12. Danilicheva IV, Elisyutina OG, Ilyina NI et al. Otechestvennyj opyt lecheniya omalizumabom patsientov s khronicheskoy krapivnitsej [National experience of omalizumab treatment for patients with chronic hives]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2015; 3: 16-21.
 13. Ilyina NI, Sizyakina LP, Churyukina EV. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika fenotipa bronkhial'noj astmy s sindromom vtorichnoj immunnoj nedostatochnosti [Clinical-immunology characteristics of bronchial asthma with secondary immune insufficiency syndrome phenotype]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2015; 2: 11-14.
 14. Teach SJ, Gill MA, Togias 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.
 15. Gevaert E, Zhang N, Krysko O et al. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1849–1860.
 16. Gevaert P et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 110–116.
 17. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004; 59: 709-717.
 18. Ukhanova OP. Ispol'zovanie monoklonal'nykh antitel v lechenii tyazhelogo sezonnogo allergicheskogo rinita [Monoclonal antibodies administration for severe seasonal allergic rhinitis treatment]. *Novosibirsk: Sbornik statej V Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Nauka i sovremennost'-2010» [Novosibirsk: Collection of articles from V International academic and research conference «Science and modern days — 2010»]*. 2010; 172-174.
 19. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012; 18: 693–704.