

Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка

О.Е. Семерник[✉], semernick@mail.ru, А.А. Лебеденко, Е.Б. Тюрина, В.С. Рудякова, Н.А. Геворкян, М.А. Кристостурян

Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

В настоящее время бронхиальная астма является глобальной проблемой здравоохранения, это обусловлено ее высокой распространенностью, экономической составляющей, а также нарушением социальной адаптации детей, страдающих этим заболеванием. Данная статья посвящена детальному разбору клинического случая пациентки Т. 2009 года рождения с установленным диагнозом «бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое персистирующее частично-контролируемое течение», которой была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом гуманизованного моноклонального антитела против IgE – омализумабом. Однако в последующие годы состояние пациентки было нестабильным, тяжелые приступы повторялись, неоднократно она была госпитализирована в отделение, где проводилась инфузионная терапия и пересматривалась базисная терапия, проводились коррекции дозы и схемы введения моноклональных антител к IgE (омализумаб). Также был проведен ретроспективный анализ результатов объективного, инструментального и лабораторного обследований больной на протяжении последних 3 лет, когда ребенок без перерыва получал генно-инженерный препарат омализумаб. Принимая к сведению тяжелое течение БА, отсутствие контроля над заболеванием на фоне базисной терапии комбинированными препаратами в сочетании с терапией моноклональными антителами к IgE (омализумаб), было принято решение о коррекции лечения и инициации терапии генно-инженерным препаратом, рекомбинантным человеческим моноклональным антителом IgG4 (дупилумаб). Данный клинический пример еще раз показывает, насколько персонализированным должен быть подход при назначении терапии пациентам с тяжелым течением БА, а также диктует необходимость разработки новых методов диагностики и тактик ведения больных с неконтролируемыми формами данного заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, терапия, генно-инженерные препараты, омализумаб, дупилумаб

Для цитирования: Семерник ОЕ, Лебеденко АА, Тюрина ЕБ, Рудякова ВС, Геворкян НА, Кристостурян МА. Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка. *Медицинский совет.* 2024;18(1):312–317. <https://doi.org/10.21518/ms2024-003>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological therapy of severe bronchial asthma in a child

Olga E. Semernik[✉], semernick@mail.ru, Alexander A. Lebedenko, Elena B. Tyurina, Victoria S. Rudiakova, Nataliia A. Gevorkian, Mariia A. Kristosturian

Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Currently, bronchial asthma is a global health problem, due to its high prevalence, economic component, as well as a violation of the social adaptation of children suffering from this disease. This article is devoted to a detailed analysis of the clinical case of a patient born in 2009 with an established diagnosis of Bronchial asthma, atopic form, severe persistent partially controlled course, which initiated therapy with a genetically engineered biological preparation of a humanized monoclonal antibody against IgE – omalizumab. However, in subsequent years, the patient's condition was unstable, severe seizures were repeated, she was repeatedly hospitalized in the department where infusion therapy was performed and basic therapy was reviewed, dose adjustments and administration regimens of monoclonal antibodies to IgE (omalizumab) were carried out. A retrospective analysis of the results of objective, instrumental and laboratory examinations of the patient was also carried out over the past three years, when the child received the genetically engineered drug omalizumab without interruption. Taking into account the severe course of AD, the lack of control over the disease against the background of basic therapy with combined drugs in combination with therapy with monoclonal antibodies to IgE (omalizumab), it was decided to correct treatment and initiate therapy with a genetically engineered drug, recombinant human monoclonal antibody IgG4 (dupilumab). This clinical example once again shows how personalized the approach should be when prescribing therapy to patients with severe asthma, and also dictates the need to develop new diagnostic methods and management tactics for patients with uncontrolled forms of this disease.

Keywords: bronchial asthma, children, therapy, genetically engineered drugs, omalizumab, dupilumab

For citation: Semernik OE, Lebedenko AA, Tyurina EB, Rudiakova VS, Gevorkian NA, Kristosturian MA. Biological therapy of severe bronchial asthma in a child. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(1):312–317. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-003>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это наиболее распространенное хроническое заболевание среди детского населения, которое является значительным бременем для системы здравоохранения. БА – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как одышка, свистящие хрипы, заложенность в груди, кашель, при этом симптомы варьируют по времени и интенсивности, и проявляются переменной обструкцией дыхательных путей.

В настоящее время около 348 млн пациентов во всем мире страдают БА. В РФ, по данным проведенного недавно эпидемиологического исследования, распространенность БА среди детей и подростков – около 10%. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний на 2017 г. в США 25,2 млн (7,9%) человек страдали БА, из них 6,2 млн (8,4%) – дети, при этом 4,4% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет, 8,8% – дети от 5 до 14 лет, 11,1% – от 15 до 17 лет [1–3].

Данное заболевание оказывает влияние не только на пациентов, но и на их семьи. Это не только медико-социальная проблема, но и экономическая. Обострения заболевания ограничивают подвижность, влияют на психоэмоциональное состояние, социальную адаптацию, школьную успеваемость, сужают круг профессий для детей в будущем. Особенно это касается пациентов с тяжелым течением БА, рефрактерных к традиционной базисной терапии, которые испытывают частые приступы удушья и вынуждены не только внепланово обращаться к врачу, но и госпитализироваться в стационар для проведения терапии. Длительное время единственной возможностью купировать тяжелое обострение у данных пациентов можно было только с помощью назначения системных глюкокортикостероидов. Однако наука не стоит на месте и в настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику препараты нового класса фармакологических средств [2, 4]. Так, одним из новых методов лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых является биологическая терапия моноклональными антителами. В настоящее время разработан целый ряд биологических препаратов для подавления иммунного воспаления 2-го типа через IgE, ИЛ-5 и его рецептора, также рецептора ИЛ-4Rα и другие механизмы: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб и др., из них только омализумаб и дупилумаб рекомендованы детям [4–6].

Омализумаб – генно-инженерный препарат, представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела, относящиеся к группе иммуноглобулинов (Ig) G1, которые избирательно связываются с циркулирующим IgE – важнейшим медиатором аллергических реакций. Связываясь с IgE и предупреждая его связывание с Fc-эпсилон-R1-рецептором, имеющим высокое сродство к IgE, снижает таким образом количество свободного IgE, способного запустить аллергический каскад. При применении препарата у пациентов с атопической БА отмечается заметное уменьшение количества Fc-эпсилон-R1-рецепторов на поверхности

базофилов. Омализумаб рекомендован детям старше 6 лет с тяжелой атопической БА, которую не удается контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами лекарственных средств разных классов, в том числе комбинированными препаратами. Данное лекарственное средство является одним из немногих препаратов, улучшающих симптомы, снижающих риск обострения и улучшающих качество жизни у таких больных [2, 7, 8].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4). Блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа. ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевые цитокины воспаления 2-го типа, которые активируют множественные типы клеток (например, тучные клетки, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги) и индуцируют медиаторы (например, иммуноглобулин E, гистамин, эйкозаноиды, лейкотриены, хемокины и цитокины), участвующие в воспалении 2-го типа. Воспаление 2-го типа играет важную роль в патогенезе многих атопических заболеваний, в том числе БА, способствует ограничению воздушного потока, что приводит к увеличению риска обострений. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4, ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрацию маркеров воспаления 2-го типа, включая иммуноглобулин E, и множественные провоспалительные цитокины и хемокины. Дупилумаб показан детям с БА среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте 12 лет и старше [3, 9–11].

Биологическая терапия значительно расширила наши возможности контроля над течением заболевания у детей даже с тяжелыми проявлениями БА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В педиатрическом отделении клиники РостГМУ на лечении находилась пациентка Т. 2009 года рождения с установленным диагнозом «бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее частично-контролируемое течение». От родителей пациента было получено информированное согласие на публикацию данных.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1 беременности, 1 родов. Течение беременности – с угрозой прерывания в первом триместре. Детскими инфекционными болезнями не болела. Аллергологический анамнез отягощен: сенсibilизация к бытовым, грибковым, эпителиальным аллергенам. Неблагоприятная наследственность – у отца БА.

С 8 месяцев у ребенка отмечались частые обструктивные бронхиты, которые требовали стационарного лечения. В 2 года с бронхообструктивным синдромом она была госпитализирована в педиатрическое отделение детской городской больницы №2 (ДГБ №2), где впервые был верифицирован диагноз бронхиальной астмы и назначена базисная терапия фликсотидом 100 мкг/сут и антилейкотриеновыми препаратами. В 4 года, учитывая отсутствие полного контроля над течением заболевания, базисная терапия была усилена, назначен комбинированный ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) серетид 25/125 мкг 2 раза в сут. Однако, несмотря на проводимую

терапию, приступы удушья повторялись. С 5 лет обострения БА протекали с выраженными симптомами дыхательной недостаточности, требующими парентерального введения кортикостероидов (ГКС) и эуфиллина [8, 12]. В связи с чем произведена смена базисной терапии на форадил комби 12/200 мкг 2 раза в день (а также курсы системных ГКС перорально), однако контроля над заболеванием достичь не удалось. В 2015 г. проведена аллергодиагностика методом ИФА на специфические IgE, выявившая сенсibilизацию к шерсти животных, плесневым грибам, пищевым аллергенам (пшенице, коровьему молоку).

Учитывая тяжелое течение БА, отсутствие контроля заболевания на фоне комбинированной базисной терапии, в мае 2015 г. в РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России инициирована терапия ГИБП – омализумаб п/к в дозе 225 мг 1 раз в 14 дней, с хорошей переносимостью. С 2015 по 2016 г. регулярно получала омализумаб, что позволило отказаться от приема пероральных ГКС.

В последующие годы состояние девочки было нестабильным, тяжелые приступы БА повторялись. Неоднократно находилась на лечении в ДГБ №2, в РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России.

В начале марта 2020 г. состояние ребенка ухудшилось. Амбулаторно получала лечение: ингаляции с беродуалом, пульмикортом, амбробене. Однако на фоне проводимой терапии состояние ребенка не улучшилось: в ночное время беспокоили приступы одышки, сопровождающиеся чувством страха. По поводу чего в марте 2020 г. девочка была госпитализирована в педиатрическое отделение клиники РостГМУ, где была проведена инфузионная терапия раствором эуфиллина, солу-медрола, ингаляции с короткодействующими бета-агонистами и ИГКС. Больной пересмотрена базисная терапия, назначен форадил комби 24/200 мкг/сут, спирива респимат 2 вдоха в сут., монтелукаст 5 мкг/сут. В связи с повышенными показателями уровня общего IgE (192 МЕ/мл), отсутствием эффекта от раннее проводимой базисной терапии, консилиумом принято решение о коррекции дозы и схемы введения моноклональных антител к IgE омализумаба – повышена доза до 300 мг 1 раз в 28 дней. Первое введение произведено с хорошей переносимостью. В дальнейшем препарат вводился регулярно, на фоне чего эпизоды удушья стали реже.

В январе 2021 г. самочувствие ребенка вновь резко ухудшилось, появилась одышка в дневное и ночное время, не купирующаяся ингаляциями с беродуалом и пульмикортом. Девочка вновь госпитализирована в педиатрическое отделение клиники РостГМУ, где проведена инфузионная терапия, купированы симптомы дыхательной недостаточности, продолжена базисная и терапия моноклональными антителами к IgE (омализумаб). В последующем приступы затрудненного дыхания возникали 2–3 раза в мес. Наиболее часто приступы отмечались перед дождем, а также периодически в ночные и утренние часы. Консультирована генетиком КПО РостГМУ, выполнено исследование альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови – результат отрицательный (1,24 мг/л (норма 1,1–2,8 мг/л)).

В начале октября 2022 г. у девочки вновь развился приступ удушья, в связи с чем по скорой она

госпитализирована в пульмонологическое отделение ГБУ РО ОДКБ с диагнозом «бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение, период обострения, ДН 1-й степени»; сопутствующий «аллергический ринит, поллиноз, риноконъюнктивальный синдром, клинически острый максиллярный синусит». В отделении состояние ребенка длительно было нестабильным, сохранялась одышка, кашель, множество свистящих и разнокалиберных влажных хрипов в легких. Получала системные кортикостероиды, комбинированную ингаляционную противовоспалительную, бронхолитическую небулайзерную терапию, а также курс антибактериальной и симптоматической терапии, на фоне чего состояние временно стабилизировалось.

Далее у ребенка также отмечались неоднократные эпизоды обострения заболевания, в связи с чем она госпитализировалась в педиатрическое отделение клиники РостГМУ, где получала симптоматическую и базисную терапию. В декабре 2022 г., принимая во внимание тяжелое течение БА, отсутствие контроля над заболеванием на фоне базисной терапии комбинированными препаратами в сочетании с терапией моноклональными антителами к IgE (омализумабом), принято решение о коррекции лечения и инициации терапии генно-инженерным препаратом рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4) – дупилумабом в дозе 600 мг при 1-м введении, далее 1 раз в 14 дней по 300 мг.

Учитывая тяжелое неконтролируемое течение заболевания у ребенка, нами проведен ретроспективный анализ результатов объективного, лабораторного и инструментального обследований больной на протяжении последних 3 лет, когда ребенок без перерыва получал генно-инженерный препарат омализумаб в дозировке 300 мг 1 раз в 28 дней. Тщательно изучались изменения показателей гемограммы, биохимических параметров, а также изменения концентрации общего IgE в сыворотке крови. А также проанализированы изменения параметров функции внешнего дыхания (по результатам пикфлоуметрии и спирографии) и тест-опросника (ACT-теста) [13–16].

Установлено, что на протяжении 3 лет у ребенка отмечаются выраженные колебания количества эозинофилов в сыворотке крови (рис. 1).

Причем показатели варьируют в диапазоне от нормальных значений (2–5%) до максимальных 15%, что превышает верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Можно предположить, что столь выраженные изменения сопряжены с эпизодами обострения заболевания и характеризуются наиболее яркими клиническими проявлениями. Количество эозинофилов в крови является важным фактором для прогнозирования обострения астмы. При БА эозинофилы играют значительную роль, считаются основными клетками, способствующими запуску и поддержанию аллергического воспаления в дыхательных путях. К дополнительному созреванию и высвобождению эозинофилов из костного мозга в кровь приводит синтез ИЛ-5 и эотаксина в очаге аллергического воспаления.

Изучение динамики показателей общего IgE в сыворотке крови на фоне проводимой анти-IgE терапии

позволило зафиксировать несколько эпизодов подъема данного параметра на протяжении этих 3 лет (рис. 2). Максимальные значения были зафиксированы в феврале и марте 2021 г. и были сопряжены с наиболее тяжелыми эпизодами обострения заболевания.

При этом следует отметить, что на фоне постоянного приема одинаковой дозы препарата у девочки наблюдались 3 эпизода обострения заболевания, сопровождающихся выраженным нарушением функции внешнего дыхания (апрель 2021 г., август 2021 г., июнь 2022 г.). Показатели пиковой скорости выдоха при этом опускались ниже 60%, что говорит об отсутствии контроля над БА на фоне проводимой базисной терапии (рис. 3).

По данному графику мы видим, что за период 2020–2022 гг. прослеживаются значения, которые соответствуют всем 3 зонам: более 80% – зеленая зона, астма под контролем; 60–80% – желтая зона, начинающееся обострение, требуется коррекция проводимой терапии; менее 60% – красная зона, сигнал тревоги. В июне 2022 г. и апреле 2021 г. данный показатель опускается до минимальных значений за весь период наблюдения, до 54%, что соответствует красной зоне.

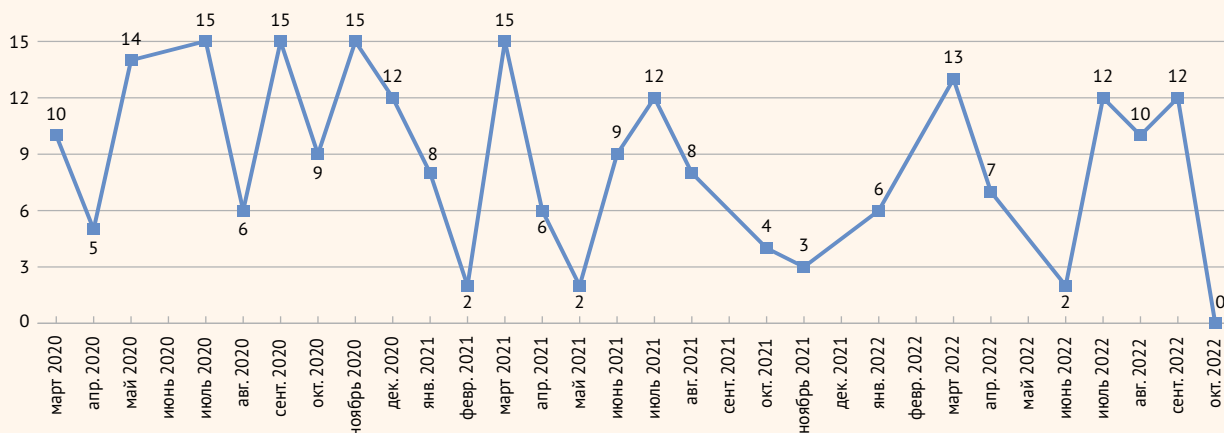
Таким образом, на основании проведенного нами анализа можно сделать вывод, что применение того объема терапии, который был рекомендован данному ребенку

(форадил комби 24/200 мкг/сут, спирива респимат 2 вдоха в сут., монтелукаст 5 мкг/сут в сочетании с ежемесячным введением омализумаба в дозе 300 мг 1 раз в 28 дней), не позволило полностью добиться контроля над течением БА. Следовательно, можно предположить, что у больной Т. отмечается особый вариант фенотипа тяжелой БА.

Существующая биологическая терапия БА направлена против основных провоспалительных цитокинов или иммуноглобулинов E (IgE), участвующих в формировании и персистенции эозинофильного T2-воспаления у пациентов с тяжелой БА. В настоящее время проведено более 19 клинических исследований, посвященных изучению эффективности терапии омализумабом, показавших, что он является достаточно эффективным препаратом молекулярной направленности для пациентов с тяжелой формой БА [7, 9–12]. Однако тяжелая БА тоже гетерогенна, и не у всех пациентов протекает одинаково [6, 11]. Как свидетельствуют исследования, большая часть больных тяжелой БА относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей – у 77% больных тяжелой БА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [17–19]. Существуют различные фенотипы тяжелой БА, и подобрать нужный пациенту ГИБП является довольно сложной задачей,

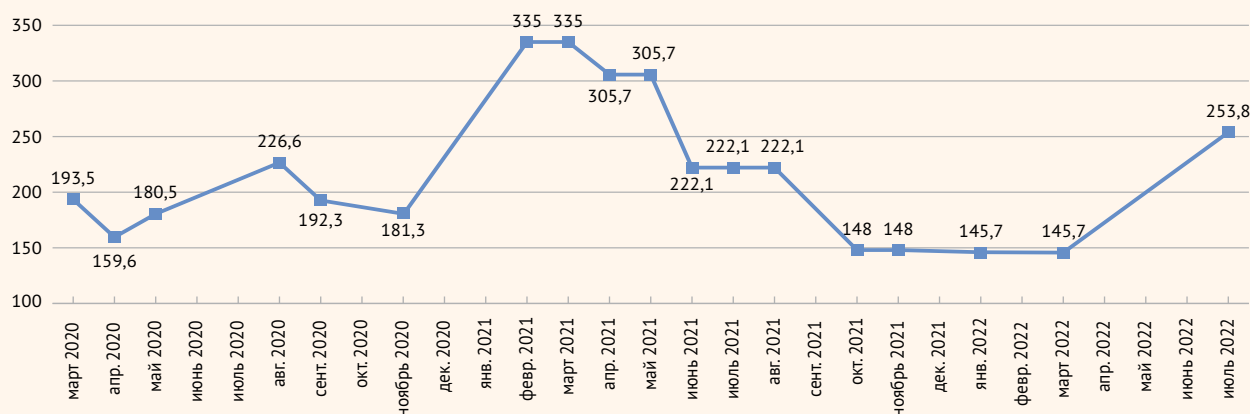
● **Рисунок 1.** Динамика изменений содержания эозинофилов в гемограмме за 2020–2022 гг.

● **Figure 1.** Dynamics of changes in the content of eosinophils in the hemogram for 2020–2022

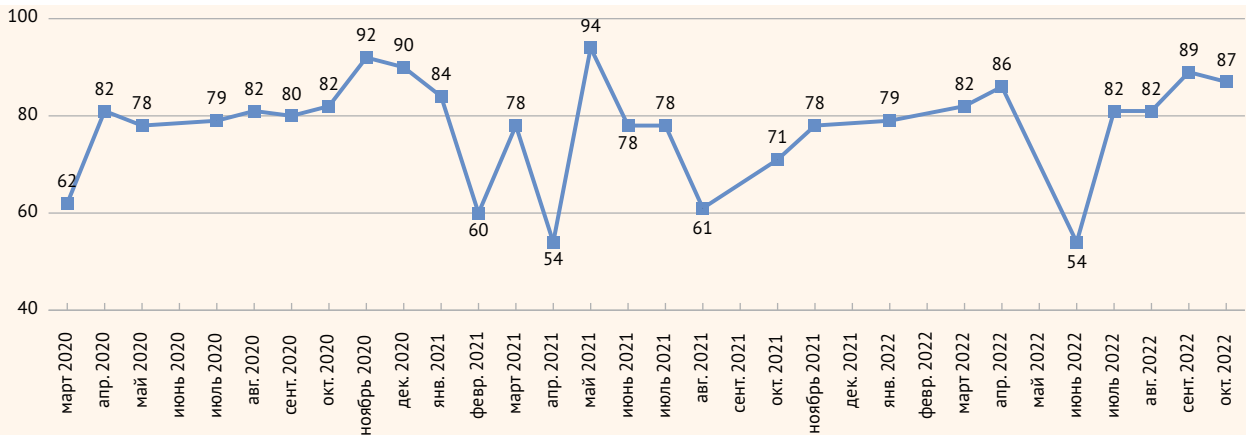


● **Рисунок 2.** Динамика показателей общего IgE в сыворотке крови за 2020–2022 гг.

● **Figure 2.** Dynamics of total IgE in serum for 2020–2022



● **Рисунок 3.** Динамика показателей пиковой скорости выдоха за 2020–2022 гг.
● **Figure 3.** Evolution of CBC indicators for 2020–2022



требующей знания феноэндотипической гетерогенности, биомаркеров разных фенотипов и механизмов действия различных молекул ГИБП, их клинической эффективности и профиля безопасности. Правильный выбор пациентов для биологических препаратов основывается не только на анамнестических, клинических и функциональных критериях, но и на обязательном определении биомаркеров: эозинофилии крови, FeNO, IgE [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая форма БА в детском возрасте создает значительное бремя для пациентов и общества в целом. Хотя биологические препараты доступны для лечения взрослых и подростков уже почти 20 лет, исследования

эффективности и безопасности биологических препаратов у детей и подростков пока отстают. Генно-инженерные биологические препараты значительно снижают частоту тяжелых обострений астмы, однако их влияние на патогенетические механизмы у разных препаратов неодинаково. Данный клинический пример еще раз показывает, насколько персонализированным должен быть подход при назначении данного вида терапии пациентам с тяжелым течением БА, а также диктует необходимость разработки новых методов диагностики и тактик ведения больных с неконтролируемыми формами заболевания.

Поступила / Received 16.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2023
Принята в печать / Accepted 10.01.2024



Список литературы / References

1. Модестов АА, Медведева ОВ, Саурина ОС. Распространенность бронхиальной астмы среди детей и влияние медико-социальных факторов риска на ее формирование. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2019;(1):73–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/DPBADB>. Modestov AA, Medvedeva OV, Saurina OS. The prevalence of bronchial asthma among children and influence health and social risk factors on its formation. *Integrativnye Tendentsii v Meditsine i Obrazovanii*. 2019;(1):73–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/DPBADB>.
2. Толкушин АГ, Погудина НЛ, Иванов ДА, Демко ИВ. Клинико-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;1(35):74–86. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-ekonomicheskii-analiz-lecheniya-vzroslykh-patsientov-s-tyazhelyy-allergicheskoy-eozinofilnoy-bronhialnoy-astmoy/viewer>. Tolkushin AG, Pogudina NL, Ivanov DA, Demko IV Cost-effectiveness analysis of treatment for severe eosinophilic asthma in adults: mepolizumab and omalizumab. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;1(35):74–86. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-ekonomicheskii-analiz-lecheniya-vzroslykh-patsientov-s-tyazhelyy-allergicheskoy-eozinofilnoy-bronhialnoy-astmoy/viewer>.
3. Воротникова НА, Черненко ЮВ, Балашова ЕВ. Дупиксент как образец персонализированного подхода к терапии атопической бронхиальной астмы у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(52):45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mxjppw>. Vorotnikova NA, Chernenkov YuV, Balashova EV. Dupixent as a sample of personalized treatment of atopic bronchial asthma in children. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(52):45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mxjppw>.
4. Минина ЕС, Новикова ВИ. Сравнение уровня общего иммуноглобулина и эозинофилов в крови у детей с атопической бронхиальной астмой. В: Щастный АТ (ред). *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 74-й научной сессии сотрудников университета. Витебск, 23–24 января 2019 г.* Витебск: Витебский государствен- ный медицинский университет; 2019. С. 226–227. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/padgvs>.
5. Ненашева НМ. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):50–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-50-61>. Nenasheva NM. Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-50-61>.
6. Fainardi V, Esposito S, Chetta A, Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med*. 2022;113(1):94–105. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07332-8>.
7. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the control of severe allergic asthma. *Front Pharmacol*. 2022;(13):839011. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.839011>.
8. Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC, Keet CA, Jackson JW. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: a target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.020>.
9. Kotoulas SC, Tsiouprou I, Fouka E, Pataka A, Papakosta D, Porpodis K. Omalizumab: an optimal choice for patients with severe allergic asthma. *J Pers Med*. 2022;12(2):165. <https://doi.org/10.3390/jpm12020165>.
10. Bacharier LB, Jackson DJ. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):581–589. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.002>.
11. Cheng L, Yang T, Ma X, Han Y, Wang Y. Effectiveness and safety studies of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma. *J Pharm Pract*. 2023;36(2):370–382. <https://doi.org/10.1177/08971900211038251>.
12. Chen L, Chen Y. Effects of omalizumab in children with asthma: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22):e26155. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026155>.
13. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):5–15. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>.

14. Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):6. <https://doi.org/10.5334/aogh.2416>.
15. Martin J, Townshend J, Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001277. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001277>.
16. Shipp CL, Gergen PJ, Gern JE, Matsui EC, Guilbert TW. Asthma management in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.031>.
17. Brannick S, McDonald M, Greally P, Elnazir B, Ahmaren O. Omalizumab for the treatment of severe allergic asthma in children: a tale of two. *Clin Case Rep*. 2022;10(8):e6255. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6255>.
18. Doherty S, Mulholland M, Shields M, McCrossan P. Can omalizumab be used effectively to treat severe conjunctivitis in children with asthma? A case example and review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):48–52. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.48>.
19. Fiocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, Durrani SR, Cole J, Msihid J et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the voyage study. *Eur Respir J*. 2023;62(5):2300558. <https://doi.org/10.1183/13993003.00558-2023>.
20. Sardon-Prado O, Diaz-Garcia C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J Clin Med*. 2023;12(18):5846. <https://doi.org/10.3390/jcm12185846>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.Е. Семерник**
 Концепция и дизайн исследования – **О.Е. Семерник**
 Написание текста – **М.А. Кристостурян**
 Сбор и обработка материала – **Е.Б. Тюрина**
 Обзор литературы – **В.С. Рудякова**
 Перевод на английский язык – **Н.А. Геворкян**
 Анализ материала – **М.А. Кристостурян**
 Статистическая обработка – **Н.А. Геворкян**
 Редактирование – **А.А. Лебеденко**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Е. Семерник**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga E. Semernik**
 Study concept and design – **Olga E. Semernik**
 Text development – **Mariia A. Kristosturian**
 Collection and processing of material – **Elena B. Tyurina**
 Literature review – **Victoria S. Rudiakova**
 Translation into English – **Nataliia A. Gevorkian**
 Material analysis – **Mariia A. Kristosturian**
 Statistical processing – **Nataliia A. Gevorkian**
 Editing – **Alexander A. Lebedenko**
 Approval of the final version of the article – **Olga E. Semernik**

Информация об авторах:

Семерник Ольга Евгеньевна, д.м.н., доцент кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-3769-8014>; semernick@mail.ru
Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>; eleb.rost@rambler.ru
Тюрина Елена Борисовна, врач-педиатр отделения педиатрической клиники, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-2328-7273>; elena_b_t@mail.ru
Рудякова Виктория Сергеевна, врач-ординатор, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-6708-3686>; rudyakova.v@mail.ru
Геворкян Наталия Артуровна, студент педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0009-0006-1054-1048>; nataliya.gevorkyan2016@mail.ru
Кристостурян Мария Анатольевна, студент педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0009-0000-2027-0954>; kristosturyan.mariya@mail.ru

Information about the authors:

Olga E. Semernik, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3769-8014>; semernick@mail.ru
Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>; eleb.rost@rambler.ru
Elena B. Tyurina, Pediatrician of the Department of the Pediatric clinic, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2328-7273>; elena_b_t@mail.ru
Victoria S. Rudiakova, Resident Physician, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6708-3686>; rudyakova.v@mail.ru
Nataliia A. Gevorkian, Student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-1054-1048>; nataliya.gevorkyan2016@mail.ru
Mariia A. Kristosturian, Student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2027-0954>; kristosturyan.mariya@mail.ru