Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний

О.М. Курбачёва✉, ORCID: 0000-0003-3250-0694; e-mail: kurbacheva@gmail.com

М.А. Галицкая, ORCID: 0000-0002-2686-024X; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

В статье описан современный подход к применению антиIgE-терапии при аллергической бронхиальной астме и сопутствующих этому заболеванию состояниях. Гуманизированное моноклональное антитело против IgE, препарат омализумаб (Ксолар®) – это перспективный способ лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Получены многочисленные доказательства эффективности омализумаба при аллергической бронхиальной астме и хронической спонтанной (идиопатической) крапивнице, на основании которых проведены глобальные метаанализы, подтвердившие эффективность и безопасность этой терапевтической стратегии. В последних научных статьях активно обсуждается возможность расширения показаний для медицинского применения омализумаба. Опубликованы результаты клинических исследований эффективности и безопасности использования омализумаба при аллергическом рините, аллергическом кератоконъюнктивите, хроническом риносинусите, назальных полипах, хронической идиопатической крапивнице, пищевой аллергии, при аллергенспецифической иммунотерапии, atopическом дерматите, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе – в случаях коморбидности с бронхиальной астмой. Наиболее изучен и доказан клинический эффект омализумаба у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. В настоящий момент ряд клинических исследований оценивают отдаленные результаты длительного применения омализумаба или состояние после его отмены у пациентов с аллергической бронхиальной астмой и различными коморбидностями.

Ключевые слова: омализумаб, моноклональные антитела, иммуноглобулин E, антиIgE-терапия, бронхиальная астма, хроническая спонтанная крапивница, аллергический ринит, хронический риносинусит, полипозный риносинусит, аллерген-специфическая иммунотерапия, пищевая аллергия

Для цитирования: Курбачёва О.М., Галицкая М.А. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):38-49. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-38-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases

Oksana M. Kurbacheva✉, ORCID: 0000-0003-3250-0694; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Mariola A. Galitskaya, ORCID: 0000-0002-2686-024X; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru

National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The article describes a modern approach to the use of anti-IgE therapy for allergic bronchial asthma and conditions associated with this disease. The humanized monoclonal anti-IgE antibody, Omalizumab (Xolar®), is a promising treatment for allergic diseases mediated by IgE. Much evidence has been obtained of the effectiveness of Omalizumab in allergic bronchial asthma and chronic spontaneous (idiopathic) urticaria, on the basis of which global meta-analyses have been carried out confirming the effectiveness and safety of this therapeutic strategy. Recent scientific articles actively discuss the possibility of expanding indications for the medical use of Omalizumab. Clinical studies have been published on the efficacy and safety of Omalizumab for allergic rhinitis, allergic keratoconjunctivitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, chronic idiopathic urticaria, food allergies, allergen-specific immunotherapy, atopic dermatitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis – in cases of comorbidity with asthma. The clinical effect of Omalizumab in patients with allergic bronchial asthma is the most studied and proven. Currently, a number of clinical studies evaluate the long-term results of prolonged use of Omalizumab or the condition after its cancellation in patients with allergic bronchial asthma and various comorbidity.

Keywords: omalizumab, monoclonal antibodies, immunoglobulin E, anti-IgE therapy, bronchial asthma, chronic spontaneous urticaria, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP; allergen-specific immunotherapy, food allergy

For citation: Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A. The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):38-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-38-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

На фоне изменений в окружающей среде, процессов индустриализации, изменений образа жизни людей наблюдается увеличение распространенности аллергических заболеваний (АЗ). Всемирная аллергологическая организация (BAO) провела эпидемиологическое исследование, по результатам которого приблизительно 250 млн (22%) из 1,2 млрд человек страдали аллергическими заболеваниями, такими как аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит (АК), бронхиальная астма (БА), экзема, пищевая аллергия и лекарственная аллергия и т. д. [1].

Между тем, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость БА в мире возросла с 150 млн человек в 2005 г. до 300 млн к 2012 г. [2]. Согласно Белой книге аллергии BAO, число людей, страдающих БА, достигнет 400 млн к 2025 г., и предполагается, что случаи БА будут иметь летальный характер для 250 тыс. пациентов в год [3].

Вследствие высокой распространенности и частоты рецидивов АЗ создают серьезное финансовое бремя и потребляют значительные ресурсы системы здравоохранения. Таким образом, ВОЗ определила АЗ доминирующим классом среди всех заболеваний, требующих проведения глобальных исследований и значительных профилактических мероприятий в XXI в. [4].

АЗ представляют собой хронический воспалительный процесс, в который вовлечены различные типы клеток, многочисленные цитокины и растворимые медиаторы, непосредственно аллергены, а также иммуноглобулин Е (IgE). Среди них IgE играет главенствующую роль в развитии острых аллергических реакций и хронических воспалительных АЗ, что в свою очередь делает контроль над ним особенно важным при лечении IgE-опосредованных АЗ.

ПАТОГЕНЕЗ IGE

Активация тучных клеток является главной в немедленном ответе, а связывание антигена с IgE является хорошо известным классическим механизмом. Сенсибилизированные тучные клетки имеют на своей поверхности два рецептора с высоким и низким сродством к IgE, тетрамер $\alpha\text{g}2\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ и тример $\alpha\text{g}2\text{Fc}\epsilon\text{RII}$ соответственно. Последний также называется рецептором CD23 и обнаруживается в широком спектре клеток [5]. Эти рецепторы связывают IgE, а при сшивании тучная клетка дегранулирует и высвобождает различные медиаторы, такие как гистамин, триптаза, недавно синтезированные липидные медиаторы, цитокины и хемокины. Они вызывают клинические симптомы немедленной аллергии, такие как чихание, насморк и заложенность носа.

Учитывая фенотипическое сходство базофилов с тучными клетками, предполагается неоднородность их эффекторных функций. Базофилы, активированные интерлейкином-3 (ИЛ-3), будут в высокой степени реагировать на IgE, а базофилы, активированные тимическим стромальным лимфопоэтином (TSLP), не будут реагировать на IgE [6].

Необходимо обратить внимание, что высвобождение цитокинов и хемокинов тучными клетками в реакции немедленной фазы, которая начинается в течение нескольких минут и длится 2–3 часа, важно для последующей реакции поздней фазы. Поздняя фаза ответа начинается через 4–6 часов после стимуляции и длится 18–24 часа. Эта фаза характеризуется инфильтратом, содержащим клетки Т-хелперы 2-го типа (Th2), эозинофилы и базофилы. Клетки Th2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и др. Эти цитокины необходимы для переключения синтеза классов АТ, регулирования локального и системного синтеза IgE, рециркуляции эозинофилов, базофилов и тучных клеток. При аллергическом рините группа эозинофилов дифференцируется в слизистой оболочке носа с высокой степенью зависимости от ИЛ-5 [7]. Клетки Лангерганса (дендритные клетки кожи и слизистой оболочки) как профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК) обрабатывают аэроаллергены, осаждаемые на слизистой оболочке, и затем представляют антигены Т-клеткам. Клетки Th2 высвобождают свои нейротрансмиттеры при распознавании антигена, представленного АПК. Цитокины Th2 ИЛ-4, ИЛ-13 и CD40L индуцируют селективную соматическую рекомбинацию областей тяжелой цепи Ig в В-клетках перед созреванием в IgE-продуцирующие плазматические клетки.

Зрелые наивные В-клетки связываются с антигеном в периферических лимфоидных органах. Они становятся активированными после взаимодействия с Т-клетками, специфичными для поступающего антигена. После активации на границе между В-клеточными фолликулами и Т-клеточными зонами В-клетки имеют два пути развития. Они мигрируют в фолликул, пролиферируют и образуют зародышевые центры или мигрируют во внефолликулярную область, пролиферируют и дифференцируются в короткоживущие плазматические клетки. В-клетки в зародышевом центре подвергаются созреванию аффинности АТ посредством соматической гипермутации, рекомбинации с переключением классов Ig, клональной экспансии и селекции. Они необходимы для создания огромного разнообразия, обнаруженного в репертуаре АТ и Т-клеточных рецепторов, необходимых для эффективного иммунного ответа. Рекомбинация происходит в области константной области гена тяжелой цепи Ig, что необходимо для переключения с IgM, IgG или IgA на IgE, посредством чего В-клетки экспрессируют IgE [8, 9].

В дальнейшем В-клетки, которые покидают зародышевый центр, становятся либо В-клетками памяти, либо долгоживущими плазматическими клетками. В-клетки памяти делятся, а долгоживущие плазматические клетки не самообновляются. Последние обеспечивают длительное поддержание титров антигенспецифических АТ [10]. В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки являются клеточным источником памяти IgE и обеспечивают гуморальную память [11].

Группа ученых Suh et al. [12] при сравнении общего IgE и IgE-специфических к аллергенам из домашней пыли в тканях назальных полипов у пациентов с сильной или слабой системной гиперчувствительностью по срав-

нению с контрольной группой определили высокие уровни IgE в обеих группах, что свидетельствует о локальном синтезе IgE у пациентов с легкой системной атопией.

В 2010 г. Sheahan et al. [13] обнаружили местный антигенспецифический IgE в 57% ткани назальных полипов, что подтверждает наличие локального IgE как для сезонных, так и для круглогодичных аллергенов.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ антиIgE-ТЕРАПИИ

Научное обоснование для лечения IgE-опосредованных АЗ антителами (АТ) против IgE (анти-IgE) существовало в течение длительного времени. Однако использование мышиного анти-IgE *in vivo* исключалось в связи с анафилактическими реакциями на гетерологичные АТ. Но *in vitro* мышиные анти-IgE широко использовались для изучения патофизиологии аллергии путем блокирования высвобождения IgE базофилами и тучными клетками. В результате рекомбинантное антиIgE-гуманизированное моноклональное антитело Е 25 (моноАТ), известное сегодня как омализумаб, выполнило все требования для клинического применения благодаря своей уникальной структуре. Оно содержит 95% человеческого АТ IgG1, в то время как специфический сайт связывания АТ мышиного происхождения составляет около 5% от общей молекулы. [14]

Описывают два иммунологических механизма воздействия омализумаба на IgE – это прямое и не прямое ингибирование IgE. Первый механизм осуществляется при эозинофильном Th2-воспалении и выраженной локальной продукции функциональных IgE. Непрямое ингибирование IgE проявляется как опосредованное подавление пути воспаления за счет ингибирования ИЛ-4, TSLP и ИЛ-33. Наряду с ИЛ-13, ИЛ-4 является важным компонентом воспаления дыхательных путей, т. к. путь ИЛ-4/ИЛ-13/STAT6 является критическим для Th2- воспаления. Воздействуя на альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4, блокируются как ИЛ-4, так и ИЛ-13, что может быть более эффективным, чем блокировка только одного из них [15–17].

TSLP представляет собой эпителиальный цитокин, который важен для стимуляции воспаления Th2-типа. Кроме того, существует четкая корреляция между количеством TSLP-позитивных клеток и уровнем IgE [18]. Совместно с TSLP ИЛ-33 и ИЛ-25 представляют взаимосвязь между эпителием и Th2-доминантным адаптивным иммунитетом. Путь ИЛ-33/ST2 является терапевтической мишенью, а применение антиИЛ-33 может потенциально уменьшить воспаление. Однако влияние такого ингибирования на локальный IgE продолжают изучать [19].

Омализумаб – первый фармакологический антиIgE-препарат, разработанный фармацевтической компанией Novartis®. Он представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноАТ против IgE [14]. Он избирательно связывается с Cε3-доменом фрагмента Fc на тяжелой цепи свободного IgE, значительно снижая доступность IgE [20]. Поскольку домен Cε3 опосредует связывание IgE с α-цепью рецепторов IgE, омализумаб ингибирует взаимодействие IgE – FcεRI, предотвращая тем самым дегрануляцию тучных клеток и базофилов [21]. Кроме того,

IgE-связывание FcεRII на В-клетках поддерживает поглощение антигена и активацию Th2. Таким образом, омализумаб может блокировать IgE-опосредованные антиген-презентирующие процессы и ингибировать воспалительные реакции, усиленные Th2-клетками [22].

По отношению к омализумабу применим длительный непрерывный цикл терапии, т. к. эффекты от снижения IgE могут развиваться со временем [23].

Национальным научно-исследовательским центром в Китае, занимающимся разработкой терапевтических антител и биологических аналогов уже существующих оригинальных иммунобиологических препаратов, была разработана молекула CMAB007 (биосимиляр омализумаба). Она имеет ту же аминокислотную последовательность, что и омализумаб. Получены положительные результаты оценки переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики биоаналога у здоровых волонтеров, что стало основанием для продолжения клинической программы исследований данной молекулы [24]. CMAB007 для лечения пациентов с аллергической БА в настоящее время проходит широкомасштабные клинические испытания (NCT03468790) в Китае, которые представляют собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы.

До настоящего времени омализумаб является единственным одобренным FDA рекомбинантным гуманизированным моноАТ, которое блокирует IgE, для лечения АЗ [25]. Эффективность омализумаба подтверждена в целом ряде клинических испытаний [26].

Другие IgE-нейтрализующие АТ находятся на разных стадиях клинических испытаний и предназначены для повышения эффективности и уменьшения возможных побочных эффектов существующей антиIgE-терапии. Новые терапевтические молекулы, которые нацелены на эффекторные клетки для IgE и IgE + В клетки, также находятся в стадии разработки [27].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА

Разработка стратегий применения омализумаба в качестве таргетной антиIgE-терапии АЗ была основана на многочисленных данных международных клинических исследований, результатах метаанализов и на клиническом опыте практикующих врачей различных специальностей. Подтверждена эффективность омализумаба как при IgE-опосредованных (аллергический ринит, пищевая аллергия, аллергический бронхолегочный аспергиллез, анафилаксия, атопический дерматит), так и неIgE-опосредованных АЗ (крапивница, полипозный риносинусит и др.) [28].

Омализумаб обладает хорошим клиническим эффектом [29], который оценивается через 4 месяца от начала терапии и имеет низкую частоту побочных эффектов.

Для рассмотрения эпизодов анафилаксии при использовании омализумаба исполнительные комитеты Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), а также Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии создали Объединенную целевую группу по

омализумабу. У 39 510 пациентов, получавших омализумаб, частота анафилаксии составила 0,09% [30]. Это свидетельствует о высокой безопасности лечения омализумабом.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Первое исследование по оптимальной продолжительности лечения омализумабом при БА было опубликовано Norpp et al. в 2010 г. В исследование были отобраны 18 пациентов с тяжелой аллергической БА, которые наблюдались в течение трех лет после 6-летнего лечения омализумабом. В конце периода наблюдения после отмены лечения у 12 пациентов БА улучшилась или не изменилась по сравнению с пациентами, которые продолжали лечение омализумабом [31].

Резистентность к ответу на Ксолар® (омализумаб) после продолжительной терапии (XPORT) изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с персистирующей БА от средней до тяжелой степени тяжести. Все пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа – продолжение приема омализумаба, вторая группа – получающие плацебо. Пациенты наблюдались в течение года с контролем обострений БА как основного результата. Кроме того, применялись опросники по БА (ACQ и ACT) для оценки контроля симптомов. Число пациентов без обострений БА было значительно выше в группе омализумаба (67%), чем в группе плацебо (47,7%).

Пациенты, продолжавшие лечение омализумабом, имели значительно лучший контроль над БА (что определяется более низкими показателями ACQ и ACT) [32].

В исследовании по снижению дозы омализумаба (OMADORE) продолжительность наблюдения была увеличена до 30 месяцев. В группе пациентов с тяжелым течением БА, которые получали омализумаб в течение по меньшей мере 12–18 месяцев, при условии, что они достигли самой низкой дозы и имели спирометрические значения, равные или более высокие, чем при входе в исследование, доза омализумаба была уменьшена вдвое и, в случае клинической стабильности через 6 месяцев, снижалась в последующем. У 34,3% пациентов лечение омализумабом было отменено [33].

В исследовании с участием 49 пациентов с БА, которые согласились прекратить лечение омализумабом через 6 лет, у 12 пациентов был рецидив в течение первого года после прекращения лечения и у 7 пациентов в течение 13–48 месяцев. Глобальные результаты показали, что эффект 6-летнего лечения омализумабом может сохраняться у 60% пациентов в течение 4 и более лет.

В клинических исследованиях сообщалось об экономической эффективности омализумаба по сравнению с базисной терапией у пациентов с тяжелой персистирующей БА [34, 35]. В двух исследованиях в Америке сравнивали экономическую эффективность дополнительного назначения омализумаба с тиотропия бромидом и бронхальной термoplastикой соответственно. В первом исследовании Zafari et al. установили, что тиотропия бромид является экономически эффективным по сравнению

с омализумабом и базисной терапией у пациентов с неконтролируемой аллергической БА [36].

Однако бронходилататор тиотропия бромид добавляется, если стандартное лечение не может полноценно контролировать симптомы БА, но его не используют в качестве альтернативы омализумабу [37].

Второе исследование Zafari и соавт. показало, что есть 60%-ная вероятность того, что бронхальная термoplastика может быть экономически эффективной по сравнению с базисной терапией и омализумабом для аллергической БА средней и тяжелой степени тяжести, но необходимы дальнейшие исследования [38].

В исследовании Tatar et al. использовали экономическую модель Маркова для оценки затрат, связанных с омализумабом (300 мг каждые 4 недели) и базисной терапией в течение 24 недель (как указано в лицензии на лекарственное средство), а также были использованы данные двух исследований фазы III. Следовательно, был сделан вывод о том, что омализумаб может быть экономически выгодным [39].

Alhossan et al. [40] выполнили метаанализ 25 клинических исследований, проведенных разными исследователями в разных странах, определяющих эффективность омализумаба в лечении больных БА в рутинной клинической практике. Исследователи оценивали функцию легких, контроль симптомов, использование кортикостероидов, количество обострений и число госпитализаций через 4, 6, 12 и 24 месяца от начала лечения омализумабом, а также их качество жизни. Отмечался положительный эффект у всех пациентов с БА, ответивших на лечение омализумабом, независимо от особенностей течения БА.

В метаанализе Lai et al. [41] проанализировали клинические исследования, которые описывали возможность на фоне омализумаба достичь полной отмены ИКС и существенно улучшить качество жизни, а также обеспечить безопасность и хорошую переносимость терапии.

Омализумаб признан рекомендациями Глобальной инициативы по астме (GINA) как эффективное лечение тяжелой неконтролируемой БА в дозе от 150 мг каждые 4 недели до 600 мг каждые 2 недели, причем индивидуальная дозировка зависит от массы тела и уровня общего IgE до 1500 МЕ/мл [37]. В 2006 г. Кокрановский метаанализ (14 рандомизированных исследований с участием 3 143 пациентов), проведенный Walker et al. [42], показал значительное снижение уровня свободного IgE по сравнению с плацебо. Они также выявили значительные различия в пользу омализумаба с точки зрения количества пациентов, способных снизить использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС) примерно на 50%, и количества пациентов, которые могли прекратить ежедневное применение ИКС.

Доказательства, представленные Walker et al. [42], были подкреплены обновленным Кокрановским метаанализом 2014 г. с учетом 25 исследований, проведенных у взрослых и детей. Он продемонстрировал, что омализумаб снижает частоту обострений БА и количество госпитализаций в качестве дополнительной терапии к ИКС и, следовательно, является более эффективным, чем плацебо, для меньшего использования или отмены ежедневных ингаляций ИКС.

Другие исследования показали, что терапия омализумабом приводила к снижению применения пероральных кортикостероидов у пациентов с тяжелой персистирующей БА [43–46]. Кроме того, было показано, что распространенность серьезных побочных эффектов значительно ниже при использовании омализумаба, чем при приеме плацебо, согласно Normansell et al. [47].

КРАПИВНИЦА

Омализумаб оказывает трансформирующий терапевтический эффект на течение хронической спонтанной крапивницы (ХСК), резистентной к терапии H1-антигистаминными препаратами. Его применение при ХСК было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам в 2014 г. [48].

Существуют весомые доказательства эффективности и безопасности терапии омализумабом пациентов с ХСК, которые базируются на результатах метаанализов рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (ДСПК КИ) и наблюдательных исследований повседневной клинической практики [49, 50].

В метаанализе Zhao et al. [49], объединившем данные семи рандомизированных ДСП КИ с участием 1 312 пациентов с ХСК, оценивалась эффективность и безопасность различных доз омализумаба (от 75 до 600 мг). Омализумаб во всех исследованиях по оценке эффективности превосходил плацебо, при этом демонстрировал профиль безопасности, подобный плацебо. Также было установлено, что эффективность омализумаба зависит от дозы. Оптимальной является введение омализумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели, что обеспечивает более высокий уровень полного ответа (ОШ: 4,55, $p < 0,0001$).

По данным метаанализа Sharp et al. [50], в котором было проанализировано 67 наблюдательных исследований омализумаба у подростков и взрослых с различными клиническими фенотипами ХСК, было установлено достоверное и клинически значимое снижение показателя активности ХСК по шкале UAS7 (-25,6 балла, 95% ДИ, от -28,2 до -23,0; $p < 0,001$), а также улучшение качества жизни, оцениваемого по опросникам DLQI (-13,9 балла, 95% ДИ, от -10,0 до -17,9, $p < 0,001$) и CU-Q2oL (-42,3 балла, 95% ДИ, от -18,9 до -65,8, $p < 0,001$). Установлено, что 90% пациентов с ХСК отвечают на терапию омализумабом в повседневной клинической практике. В свою очередь, терапия ассоциировалась с полным (UAS7 = 0) и частичным ответом в среднем в 72,2 и 17,8% случаев соответственно.

Поиск возможных предикторов ответа на терапию омализумабом находится в фокусе внимания экспертов. Недавно проведенное большое ретроспективное клиническое исследование не выявило связи между уровнями D-димера (продукт распада фибрина) и ответом на терапию омализумабом у пациентов с ХСК [51], что противоречило предыдущим данным о возможной его роли как перспективного биомаркера [52].

Установлено, что фактическое время ответа на омализумаб медленнее у пациентов с ХСК при наличии в сыворотке крови аутоантител класса IgG [54]. Эта зависимость основана на различиях патогенеза ХСК: IgE-опосредованная или IgG-опосредованная активация FcεR1α на поверхности тучных клеток и базофилов, что стало основанием выделения двух профилей ответа на антиIgE-терапию (быстрый и замедленный ответ).

При решении вопроса о назначении лечения омализумабом при ХСК необходимо следовать актуальному алгоритму терапии [55]. На сегодняшний день оптимальная продолжительность лечения и особенности терапевтических механизмов действия омализумаба при ХСК продолжают активно изучаться.

В недавно опубликованном систематическом обзоре были представлены данные по эффективности терапии омализумабом пациентов, страдающих хронической индуцированной крапивницей. Наиболее убедительные доказательства получены при симптоматическом дермографизме, холодовой и солнечной крапивнице [53]. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНЪЮНКТИВИТ, ПОЛЛИНОЗ

Аллергический ринит (АР) представляет собой воспаление слизистой оболочки носа после воздействия причинно-значимого аллергена, характеризующееся IgE-опосредованным механизмом [56]. В патогенезе АР и БА доминирует процесс аллергического воспаления. Несколько эпидемиологических исследований предоставили убедительные доказательства связи БА и предшествующего наличия в анамнезе сезонного или круглогодичного АР [57, 58]. Международная эпидемиологическая исследовательская программа по БА и аллергии у детей, проводившаяся в период с 2002 по 2003 г., показала, что распространенность БА, АР, аллергического риноконъюнктивита и других АЗ увеличилась спустя 5 лет по сравнению с данными до начала исследования [59]. Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что до 40% пациентов с АР также заболели БА и до 80% пациентов с БА сообщили о наличии АР [60–62].

Одновременное сосуществование БА и АР является наиболее распространенной аллергической мультиморбидностью [63], подтверждая гипотезу «единые дыхательные пути, одно заболевание», эпидемиологические данные, патофизиологические и физиологические характеристики, а также общий терапевтический подход [64]. Кроме того, показано, что связь риноконъюнктивита и симптомов БА является частой и связана с более тяжелыми симптомами БА у пациентов с сопутствующим АР [65].

По данным Adelroth et al. [66], при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах у 251 пациента с оценкой среднесуточной тяжести назальных симптомов (чихание, зуд, насморк и заложенность носа) был получен выраженный эффект от терапии омализумабом

($p < 0,001$), что наблюдалось в виде значительного уменьшения назальных симптомов.

Casale et al. [67] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с участием 536 пациентов оценивали эффективность различных доз омализумаба (150 и 300 мг) при сезонном АР. В течение сезона палинации назальные симптомы были стабильны и значительно ниже в группе с 300 мг омализумаба по сравнению с группой плацебо ($p = 0,002$). А в период очень активного сезона палинации средняя выраженность назальных симптомов была также значительно ниже в группах с 300 мг ($p = 0,001$) и 150 мг ($p = 0,01$) омализумаба, чем в группе плацебо.

Vignola et al. [68] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, плацебо-контролируемое с 405 пациентами. В течение 28-недельного периода лечения пациентов с БА и АР омализумабом оценивалась частота обострений астмы и улучшение показателей качества жизни как при БА, так и при АР. По результатам исследования только небольшое количество пациентов, получавших омализумаб, имели обострения БА (20,6%), а пациенты, получавшие плацебо, – 30,1% ($p = 0,02$). Клинически значимое улучшение качества жизни на основании результатов опросников по БА и АР отмечалось у 57,7% пациентов на фоне омализумаба по сравнению с 40,6% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$).

Что касается аллергического кератоконъюнктивита (АКК), то это хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание глаз с немедленной и отсроченной реакцией гиперчувствительности (опосредованной как IgE, так и неIgE), которая может привести к значительному снижению остроты зрения [69]. Стандартная терапия аллергического конъюнктивита, как правило, не подходит для АКК [70]. В основном 85% пациентов с АКК нуждались в лечении местными кортикостероидами со значительным клиническим эффектом [71].

Sánchez et al. [72] описали у одного пациента с тяжелым АКК в сочетании с БА выраженное клиническое уменьшение симптомов кератоконъюнктивита через 6 недель после введения омализумаба. de Klerk et al. [73] зафиксировали полное исчезновение симптомов АКК при ежемесячной подкожной терапии омализумабом.

Doan et al. [74] ретроспективно оценили влияние омализумаба на течение АКК и сочетанной БА у четырех пациентов. Три пациента ответили на лечение омализумабом уменьшением симптомов на основании визуально-аналоговой шкалы, частоты и продолжительности обострений и снижением потребности в применении топических кортикостероидов.

Следует отметить, что для лечения АР, аллергического конъюнктивита (АК), АКК главным остается элиминация причинно-значимого аллергена, назначение топических кортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, антигистаминных препаратов лечащим врачом (педиатр, терапевт, врач общей практики, семейный врач, аллерголог-иммунолог, оториноларинголог) на основании обследования пациента.

ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ

Хронический риносинусит (ХРС) или полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой длительное воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух не менее 12 недель, а при полипозном процессе – в течение нескольких лет [75, 76]. Пациенты с ХРС и ПРС особенно склонны к развитию БА и имеют высокий риск ее развития от 20 до 70% в зависимости от степени выраженности Th2-воспаления в слизистой оболочке полипа [77]. ПРС распространен у 4% пациентов с atopической БА и приблизительно у 15% пациентов с неаллергической БА, но эти данные могут оказаться больше при детальном осмотре пациентов, включая назальную эндоскопию. [78]. Исследование GA²LEN показало, что существует выраженная связь ХРС с БА [79].

В слизистой оболочке полипа носа общий IgE часто значительно повышен, а стафилококковые энтеротоксины, специфичные к IgE, могут присутствовать независимо от общего или специфического IgE в сыворотке [80]. Роль IgA при ХРС на сегодняшний момент не до конца изучена, но повышенные уровни IgA часто обнаруживаются у пациентов с хроническим воспалением слизистой оболочки носа.

У пациентов с atopией и ПРС определяется локальная продукция IgE, что может быть проявлением воздействия причинно-значимого аллергена [81]. Но продукция IgE также присутствует у пациентов без atopии, следовательно, повышенные уровни IgE являются следствием других путей активации. [82] Цитокины ИЛ-25 и ИЛ-33 могут индуцировать IgE-опосредованное воспаление, стимулируя источник неТ-клеток для продукции ИЛ-4. Активация Т- и В-клеток суперантигенами, соответственно, является неспецифической и поликлональной и приводит к значительному выделению цитокинов. Полученный поликлональный IgE насыщает рецепторы на локальных тканевых тучных клетках, снижая эффект специфического IgE и аллергический иммунный ответ. Суперантигены искажают воспаление в направлении Th2-опосредованного воспаления [80, 83].

В настоящее время лечение ПРС предполагает консервативное лечение, но в большинстве случаев необходимо хирургическое вмешательство с помощью эндоскопической операции на околоносовых пазухах. Появляются новые варианты лечения, чтобы лучше контролировать болезнь, а именно иммунотерапия – это лечение моноАТ.

Медикаментозная терапия ХРС и ПРС часто требует сочетания локальной ирригации солевыми растворами, топических назальных кортикостероидов или пероральных кортикостероидов, а также назначения антибактериальных препаратов по медицинским показаниям.

Van Zele et al. [84] оценили эффекты пероральных глюкокортикостероидов в рандомизированном контролируемом исследовании, что показало значительное, но кратковременное влияние на размер полипа и носовые симптомы. Из-за быстрого рецидива назальных полипов они отметили, что лечение пероральными стероидами имеет ограниченную эффективность. Среди антибактери-

альных препаратов макролиды и доксициклин являются хорошим выбором, поскольку они обладают противовоспалительным действием. Макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин и рокситромицин, действуют на нейтрофилы и эозинофилы, уменьшая повреждение тканей при хронической бактериальной колонизации. Семейство тетрациклиновых антибиотиков хорошо проникает в ткани дыхательных путей, имеет широкий спектр и особенно эффективно против *Staphylococcus aureus*. Эффект доксициклина был изучен Van Zele et al. [84] и имел значительный, хотя и более умеренный эффект по сравнению с действием пероральных глюкокортикостероидов. Эффект 3-недельного лечения доксициклином в дозе 100 мг/сут наблюдался в течение 12 недель, в то время как эффект постепенного снижения уровня лечения метилпреднизолоном в течение того же периода длился только в течение 8 недель.

По данным Gevaert et al. [85], при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у 24 пациентов с ПРС отмечалось значительное уменьшение назальных полипов и эндоскопической картины в группе, получавшей омализумаб, после 16 недель его применения по сравнению с группой плацебо и исходными характеристиками ($-2,67$, $p = 0,001$).

Группа ученых Penn and Mikula [86] провели ретроспективное исследование у 8 пациентов и оценили влияние омализумаба на рецидив назальных полипов после эндоскопической операции на околоносовых пазухах, используя компьютерную томографию околоносовых пазух носа и назальное эндоскопическое обследование. Состояние назальных полипов у пациентов, получавших омализумаб, стало значительно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

Vennera Mdel et al. [87] описали клинический опыт применения омализумаба у 19 пациентов с назальными полипами. По результатам лечения они определили значительное уменьшение назальных полипов у всех пациентов по сравнению с исходными данными, а также констатировали отсутствие необходимости проведения хирургического лечения этим пациентам.

Пациентам с ПРС и коморбидной БА может быть рекомендована антиIgE-терапия, поскольку в этой субпопуляции часто присутствует высокий локальный IgE-ответ. Действительно, это лечение было успешным при ПРС и сопутствующей БА: оно приводило к снижению количества назальных полипов через 16 недель в группе омализумаба по сравнению с исходным уровнем [88].

Симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей значительно уменьшаются при антиIgE-терапии ПРС как у пациентов с atopией, так и без atopии. Эффективность терапии омализумабом вне зависимости от atopического статуса подчеркивает функциональность локальной продукции IgE. Этот результат отличается от результатов исследования Pinto et al. 2010 г. [89]. В этом исследовании эффект омализумаба определялся у пациентов с хроническим синуситом по сравнению с плацебо. Снижение воспаления в околоносовых пазухах было зарегистрировано с помощью компьютерной томографии

(КТ). Оценка эффективности терапии омализумабом проводилась также с использованием опросника SNOT-20, было зарегистрировано улучшение этого показателя, но без достоверной разницы с группой плацебо. Пациенты использовали интраназальные кортикостероиды, которые не пытались снизить. Из обоих исследований мы можем сделать вывод, что пациенты должны быть тщательно отобраны при рассмотрении лечения с применением таргетной терапии.

ОМАЛИЗУМАБ И АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ)

Основным методом лечения респираторной аллергии (включая AP и БА) является АСИТ [90, 91]. Это единственный этиопатогенетический и болезнь-модифицирующий метод терапии аллергии [92].

Омализумаб может быть эффективен для пациентов с неаллергической БА и с высоким уровнем общего IgE [90, 91], но аллергическая БА остается его основной мишенью.

Безопасность АСИТ ранее была основной проблемой из-за анафилактических реакций при подкожном способе введения лечебных аллергенов [93]. При таких ситуациях врач выбирает самую безопасную сублингвальную АСИТ либо полное прекращение АСИТ [94].

Значительная роль омализумаба была показана у пациентов с высоким риском системных реакций на АСИТ. У детей с тяжелой аллергической БА предварительное введение омализумаба и дальнейшая подкожная АСИТ способствовали хорошей безопасности и переносимости данного лечения [95, 102].

Casale и соавт. сообщили о пятикратном снижении риска анафилаксии, связанной с подкожной АСИТ, у 159 пациентов с AP, вызванным пылью амброзии [96]. Аналогичный результат был достигнут у 248 пациентов с аллергической БА, рандомизированных для лечения омализумабом или плацебо. У пациентов, получавших омализумаб, было значительно меньше системных аллергических реакций ($p = 0,017$) на АСИТ, чем у пациентов, получавших плацебо. А 87,3% пациентов, получавших омализумаб, достигли целевой дозы поддерживающей АСИТ по сравнению с 72,1% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,004$) [97].

У пациентов, проходящих АСИТ лечебными аллергенами из яда перепончатокрылых насекомых, прекращение лечения повышает риск развития жизнеугрожающих дальнейших реакций на укусы [98].

В большинстве исследований сообщалось о способности омализумаба обеспечивать толерантность к лечению у пациентов с повторными системными реакциями [99], а в некоторых неудачных случаях, вероятно, использовались недостаточные дозы омализумаба. Недавний отчет показал, что увеличение дозы омализумаба до 450 мг может обеспечить защиту от системных реакций у пациентов, которые не отвечают на стандартные дозы омализумаба [100].

Механизм действия комбинации омализумаба с оральной иммунотерапией (ОИТ) при пищевой аллергии

активно изучается. Одно клиническое исследование показало, что добавление омализумаба приводило к специфической десенсибилизации к введенной пище с исходным омализумаб-зависимым истощением аллерген-реактивных Т-клеток и последующим увеличением аллергенспецифических Т-регуляторных клеток, которые индуцировали изменение активности Th2-клеток [101]. Этот механизм действия, вероятно, не является единственным. Таким образом, ОИТ пищевой аллергии может дополняться омализумабом, а возможность использования омализумаба при других видах АСИТ продолжают изучать [103].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – это аллергическое бронхолегочное заболевание, вызванное гиперчувствительностью к грибам рода *Aspergillus* (чаще всего *Aspergillus fumigatus*). АБЛА иногда рассматривают как эндотип БА, основанный на специфических патофизиологических механизмах. В мире насчитывается более 4,8 млн пациентов с БА, имеющих АБЛА, но точная распространенность этого заболевания до сих пор неизвестна [104].

Рабочая группа Международного общества по микологии человека и животных определила распространенность сенсибилизации аспергилл у пациентов с БА от 5,5 до 38,5%, а распространенность АБЛА – от 2,5 до 22,3%, в то же время частота АБЛА, сочетанного с БА, – 8,4% [105].

Грибковые антигены из *A. fumigatus* вызывают ответ типа I (IgE-опосредованный), характерный для АБЛА. Ответы типа III (IgG-опосредованный иммунный комплекс) и типа IV (клеточно-опосредованный) также имеют значение, но инвазия ткани не происходит. Следовательно, уровень общего IgE обычно высокий при АБЛА [106, 107].

Системный обзор 102 случаев из 30 публикаций показал, что лечение омализумабом снижает уровень свободного IgE в сыворотке крови у пациентов с АБЛА, особенно у людей с базовыми уровнями IgE более 1000 МЕ/мл, а также уменьшает обострения БА [108].

Кроме того, ретроспективное исследование и рандомизированное исследование продемонстрировали, что омализумаб улучшил симптомы астмы и функцию легких у пациентов с БА и АБЛА. Однако для установления эффективности применения омализумаба при АБЛА необходимо проведение рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Пищевая аллергия является основной проблемой общественного здравоохранения, которая затрагивает от 6 до 8% всех детей и до 3% взрослых в развитых странах [109, 110]. Кроме того, распространенность аллергии на арахис заметно возросла за последнее десятилетие по неясным причинам [111]. Сейчас настало время для лечения пищевой аллергии – это не только отказ от употре-

бления продуктов, вызывающих аллергические реакции, но и фармакологическое лечение аллергических реакций на продукты, когда они возникают [108].

Пищевой аллергией являются иммуноопосредованные побочные реакции на различные продукты, которые могут включать немедленную IgE-опосредованную гиперчувствительность, отсроченную неIgE-опосредованную или смешанную реакцию с IgE-опосредованным и неIgE-опосредованным иммунными патологическими механизмами [112].

Наиболее распространенные пищевые аллергены: молоко, яйца, орехи, арахис, соевые бобы, пшеница, рыба, ракообразные и др. IgE-опосредованная пищевая аллергия может повлиять на любой возраст, оказывать влияние на качество жизни и может привести к очень серьезным фатальным реакциям, а также может иметь перекрестно-реактивный IgE-иммунный ответ на вдыхаемые аллергены [113].

Многие дети, страдающие БА, имеют пищевую аллергию и высокий риск по развитию тяжелой анафилаксии, которая может быть жизнеугрожающей, если течение БА не контролируется [114]. Известно, что реакции на пищевые продукты могут вызывать менее выраженные аллергические респираторные симптомы и приступ БА, к тому же пищевая аллергия не проявляется хроническими или изолированными респираторными симптомами.

Оральная иммунотерапия (ОИТ) более эффективна для лечения пищевой аллергии, но безопасность при ее проведении является основным ограничением из-за высокого риска побочных реакций [115].

Следовательно, для улучшения профиля безопасности ОИТ и повышения ее эффективности была внедрена адъювантная терапия с использованием омализумаба. Он был исследован в нескольких клинических исследованиях при тяжелой аллергии на арахис, аллергии на молоко, яйца и множественной пищевой аллергии со значительным клиническим улучшением как у взрослых, так и у детей [116–118].

Совместное использование омализумаба с ОИТ может улучшить протоколы ОИТ и ее результаты у пациентов с пищевой аллергией [119–122]. Этот эффект коррелировал с влиянием омализумаба на реактивность базофилов, которая играет жизненно важную роль на начальных стадиях аллергической реакции на пищевые продукты [120–122].

Кроме того, в нескольких исследованиях оценивалось влияние антиIgE-монотерапии у пациентов с пищевой аллергией. На втором этапе исследования было показано, что омализумаб значительно увеличивает толерантность пациентов с аллергией к арахису по сравнению с плацебо при пероральном приеме, хотя это исследование было рано завершено [123].

Плацебо-контролируемое исследование, оценивающее эффективность антиIgE-монотерапии у пациентов с аллергией на арахис, показало, что проблема порога чувствительности к арахису при оральном питании была практически разрешена с применением этой терапии [124].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит (АтД), АР и БА образуют триаду атопических заболеваний. АтД является одним из самых распространенных АЗ кожи [125, 126]. Эпидермальные и дермальные дендритные клетки экспрессируют рецепторы FcεRI с высокой аффинностью на своей клеточной поверхности. Было подсчитано, что примерно у одной трети молодых пациентов с АтД развивается БА [127]. Кроме того, была продемонстрирована значительная связь между тяжестью АтД и БА, а также продолжительностью повреждения кожных покровов [128].

В целом получены противоречивые данные по эффективности омализумаба при лечении АтД у пациентов с БА [129–133]. Более того, рекомендации по его применению в клинической практике для пациентов с АтД ожидают данных от более крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований [108, 131].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует большой интерес к разработке новых лекарств или методов лечения, которые могли бы облегчить течение аллергических заболеваний, воздействуя на активность свободного и связанного IgE максимально безопасным, эффективным и удобным способом.

IgE является важной мишенью для лечения АЗ. Основным методом нейтрализации IgE является достижение специфического связывания свободного IgE в сыворотке крови для предотвращения его взаимодействия с рецепторами на клетках-мишенях, тем самым ингибируя аллерген-индуцированные ранние или поздние аллергические реакции.

Важно помнить, что показания к назначению омализумаба (Ксолар®) в настоящее время ограничиваются аллергической БА и хронической идиопатической крапивницей. Клинический опыт применения омализумаба в лечении аллергической БА не только приводит к контролю астмы, но и часто улучшает течение сочетанных заболеваний.

Благодаря результатам множества международных клинических исследований и метаанализов возможность использования омализумаба для лечения других АЗ становится все более очевидной.

На сегодняшний день из всех используемых препаратов моноАТ в области респираторной медицины максимальный клинический опыт применения имеет омализумаб, который также доказал свою безопасность в период лечения, прекращения терапии и отдаленном длительном наблюдении.

Поступила / Received 24.09.2019
Отрецензирована / Review 14.10.2019
Принята в печать / Accepted 18.10.2019

Список литературы / References

- Warner J.O., Kaliner M.A., Crisci C.D., Del Giacco S., Frew A.J., Liu G.H., et al. Allergy practice worldwide: a report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;139:166–74. doi: 10.1159/000090502.
- Weinberg E.G. The WAO white book on allergy 2011–2012: review article. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2011;24(3):156–7.
- Pawankar R.C.G., Holgate S.T. World allergy organization (WAO) white book on allergy. *Update.* 2013;248. doi: 10.1186/1939-4551-6-3.
- Nitin J., Palagani R., Shradha N.H., Vaibhav J., Kowshik K., Manoharan R., et al. Prevalence, severity and risk factors of allergic disorders among people in south India. *Afr Health Sci.* 2016;16:201–209. doi: 10.4314/ahs.v16i1.27.
- Hannah J., Gould H.J., Sutton B.J. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:205–217. doi: 10.1038/nri2273.
- Siracusa M.C., Kim B.S., Spergel J.M., Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:789–801. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.046.
- Cameron L., Christodoulou P., Lavigne F., Nakamura Y., Eidelman D., McEuen A., et al. Evidence for local eosinophil differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. *J Immunol.* 2000;164:1538–1545. doi: 10.4049/jimmunol.164.3.1538.
- Muramatsu M., Kinoshita K., Fagarasan S., Yamada S., Shinkai Y., Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell.* 2000;102:553–563. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00078-7.
- Pène J., Rousset F., Brière F., Chrétien I., Bonnefoy J.Y., Spits H., et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:6880–6884. doi: 10.1073/pnas.85.18.6880.
- Luger E.O., Fokuhl V., Wegmann M., Abram M., Tillack K., Achatz G., et al. Induction of long-lived allergen-specific plasma cells by mucosal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:819–826.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.047.
- Erazo A., Kutchukhidze N., Leung M., Christ A.P., Urban J.F. Jr, Curotto de Lafaille M.A., et al. Unique maturation program of the IgE response in vivo. *Immunity.* 2007;26:191–203. doi: 10.1016/j.immuni.2006.12.006.
- Suh K.S., Park H.S., Nahm D.H., Kim Y.K., Lee Y.M., Park K. Role of IgG, IgA, and IgE antibodies in nasal polyp tissue: their relationships with eosinophilic infiltration and degranulation. *J Korean Med Sci.* 2002;17:375–380. doi: 10.3346/jkms.2002.17.3.375.
- Sheahan P., Ahn C.N., Harvey R.J., Wise S.K., Mulligan R.M., Lathers D.M., et al. Local IgE production in nonatopic nasal polyposis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39(1):45–51. Available at: <https://europepmc.org/abstract/med/20122344>.
- Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151(5):2623–2632. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8360482>.
- Corren J., Busse W., Meltzer E.O., Mansfield L., Bensch G., Fahrenholz J., et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Rα antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:788–96. doi: 10.1164/rccm.200909-1448oc.
- Incorvaia C., Mauro M., Riaro-Sforza G.G., Frati F., Tarantini F., Caserini M. Current and future applications of the anti-IgE antibody omalizumab. *Biologics.* 2008;2(1):67–73. doi: 10.2147/btt.s1800.
- Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455–66. doi: 10.1056/nejmoa1304048.
- Kimura S., Pawankar R., Mori S., Nonaka M., Masuno S., Yagi T., et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:186–93. doi: 10.4168/aaair.2011.3.3.186.
- Gauvreau G.M., O'Byrne P.M., Boulet L.P., Wang Y., Cockcroft D., Bigler J., et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370:2102–2110. doi: 10.1056/nejmoa1402895.
- Zheng L., Li B., Qian W., Zhao L., Cao Z., Shi S., et al. Fine epitope mapping of humanized anti-IgE monoclonal antibody omalizumab. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375:619–622. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.055.
- Eggel A., Baravalle G., Hobi G., Kim B., Buschor P., Forrer P., et al. Accelerated dissociation of IgE-FcεRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1709–19 e1708. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.005.

22. Chang T.W., Wu P.C., Hsu C.L., Hung A.F. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol.* 2007;93:63–119. doi: 10.1016/s0065-2776(06)93002-8.
23. Holgate S., Bousquet J., Wenzel S., Fox H., Liu J., Castellsague J. Efficacy of omalizumab, all anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(4):233–40. doi: 10.1185/030079901753403126.
24. Zhou B., Lin B., Li J., Qian W., Hou S., Zhang D., et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of CMAB007, a humanized anti-immunoglobulin E monoclonal antibody, in healthy Chinese subjects. *mAbs.* 2012;4:110–19. doi: 10.4161/mabs.4.1.18349.
25. Kawakami T., Blank U. From IgE to omalizumab. *J Immunol.* 1995;25:2985–2991. doi: 10.1002/eji.1830251041.
26. Tonacci A., Billeci L., Pioggia G., Navarra M., Gangemi S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: systematic review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2017;37:464–480. doi: 10.1002/phar.1915.
27. Lustgarten J., Eshhar Z. Specific elimination of IgE production using T-cell lines expressing chimeric T-cell receptor genes. *Eur J Immunol.* 1995;25:2985–2991. doi: 10.1002/eji.1830251041.
28. Jardieu P.M., Fick R.B. IgE inhibition as a therapy for allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;118(2–4):112–115. doi: 10.1159/000024043.
29. Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:459–465. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053.
30. Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I., et al; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1373–1377. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.032.
31. Nopp A., Johansson S.G., Adéyoyin J., Ankerst J., Palmqvist M., Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010;65(1):56–60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x.
32. Ledford D., Busse W., Trzaskoma B., et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):162–169.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
33. Domingo C., Pomares X., Navarro A., et al. A step-down protocol for treatment in oral corticosteroid dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(2):339–348. doi: 10.1111/bcp.13453.
34. Vennema Mdel C., Valero A., Uria E., Forne C., Picado C. Cost-effectiveness analysis of omalizumab for the treatment of severe persistent asthma in real clinical practice in Spain. *Clin Drug Invest.* 2016;36(7):567–578. doi: 10.1007/s40261-016-0402-2.
35. Suzuki C., Lopes da Silva N., Kumar P., Pathak P., Ong S.H. Cost-effectiveness of omalizumab add-on to standard-of-care therapy in patients with uncontrolled severe allergic asthma in a Brazilian healthcare setting. *J Med Econ.* 2017;20(8):832–839. doi: 10.1080/13696998.2017.1333513.
36. Zafari Z., Sadatsafavi M., Mark FitzGerald J.; Canadian Respiratory Research Network. Canadian Respiratory Research Network. Costeffectiveness of tiotropium versus omalizumab for uncontrolled allergic asthma in US. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;30:16–3. doi: 10.1186/s12962-018-0089-8.
37. Global Initiative for Asthma Report, Global strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> Accessed May 13, 2018.
38. Zafari Z., Sadatsafavi M., Marra C.A., Chen W., FitzGerald J.M. Cost-Effectiveness of bronchial thermoplasty, omalizumab, and standard therapy for moderate-to-severe allergic asthma. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146003. doi: 10.1371/journal.pone.0146003.
39. Tatar M., Sezen S., Senturk A., Balp M.M., Saylan M., Keskinaslan A. Costeffectiveness of omalizumab in chronic idiopathic urticarial refractory to H1-antihistamines in Turkey. *Value Health.* 2014;17(7):A604. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2101.
40. Alhossan A., Lee C.S., MacDonald K., Abraham I. «Real-life» Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1362–1370.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.002.
41. Lai T., Wang S., Xu Z. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;3(5):8191. doi: 10.1038/srep08191.
42. Walker S., Monteil M., Phelan K., Lassarson T.J., Walters E.H. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(2):CD003559. doi: 10.1002/14651858.cd003559.pub3.
43. Siergiejko Z., Świebocka E., Smith N., et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(11):2223–2228. doi: 10.1185/03007995.2011.620950.
44. Domingo C., Moreno A., Jose Amengual M., Montyn C., Suñez D., Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):45–53. doi: 10.1185/03007995.2010.536208.
45. Barnes N., Menzies-Gow A., Mansur A.H., et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma.* 2013;50(5):529–536. doi: 10.3109/02770903.2013.790419.
46. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpErience registry: the «real-world» effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* 2013;107(8):1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
47. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559. doi: 10.1002/14651858.cd003559.pub4.
48. Cardet J.C., Casale T.B. New insights into the utility of omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):923–936. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.016.
49. Zhao Z.-T. et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742–1750. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342.
50. Tharp M.D. et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of «real-world» evidence. *JAMA dermatology.* 2019;155(1):29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447.
51. Marzano A.V., Genovese G., Casazza G., Fierro M.T., Dapavo P., Crimi N., et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;33(5):918–924. doi: 10.1111/jdv.15350.
52. Asero R., Marzano A.V., Ferrucci S., Cugno M. Elevated baseline D-dimer plasma levels are associated with a prompt response to omalizumab in patients with severe CSU. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1740–1742. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.009.
53. Maurer M., Metz M., Brehler R., Hillen U., Jakob T., Mahler V., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:638–49. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.
54. Gericke J., Metz M., Ohanyan T., Weller K., Altrichter S., Skov P.S., et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1059–61.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.047.
55. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
56. Pavankar R., Mori S., Ozu C., Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy.* 2011;1:157–67. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.157.
57. Phillips K.M., Hoehle L.P., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:651–654. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.439.
58. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P., Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S201–5. doi: 10.1067/mai.2000.110151.
59. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368:733–743. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69283-0.
60. Bousquet J., Vignola A.M., Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy.* 2003;58:691–706. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00105.x.
61. Simons F.E. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:534–540. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70320-9.
62. Vignola A.M., Chanez P., Godard P., Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy.* 1998;53:833–839. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03988.x.
63. Ziyab A.H. Prevalence and risk factors of asthma, rhinitis, and eczema and their multimorbidity among young adults in Kuwait: a cross-sectional study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–10. doi: 10.1155/2017/2184193.
64. Grossman J. One airway, one disease. *Chest.* 1997;111:115–65. doi: 10.1378/chest.111.2_supplement.115.
65. Brito Rde C., da Silva G.A., Motta M.E., Brito M.C. The association of rhinoconjunctivitis

- and asthma symptoms in adolescents. *Rev Port Pneumol*. 2009;15:613-28. doi: 10.1016/s2173-5115(09)70137-x.
66. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:253-259. doi: 10.1067/mai.2000.108310.
 67. Casale T.B., Condemni J., LaForce C., Nayak A., Rowe M., Watrous M., et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:2956-2967. doi: 10.1001/jama.286.23.2956.
 68. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J., Boulet L.P., Hedgecock S., Blogg M., et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59:709-717. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x.
 69. Tabbara K.F. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol*. 1999;34:88-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10321319>.
 70. Vichayanond P., Pacharn P., Pleyer U., Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:314-22. doi: 10.1111/pai.12197.
 71. Bonini S., Bonini S., Lambiasi A., Marchi S., Pasqualetti P., Zuccaro O., et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with longterm follow-up. *Ophthalmology*. 2000;107:1157-63. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00092-0.
 72. Sánchez J., Cardona R. Omalizumab. An option in vernal keratoconjunctivitis? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:319-20. doi: 10.1016/j.aller.2011.08.002.
 73. de Klerk T.A., Sharma V., Arkwright P.D., Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS*. 2013;17:305-6. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.12.153.
 74. Doan S., Amat F., Gabison E., Saf S., Cochereau I., Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther*. 2017;6:195-206. doi: 10.1007/s40123-016-0074-2.
 75. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12. doi: 10.4193/rhino50e2.
 76. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1431-1440. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.010.
 77. Tomassen P., Vandeplas G., Van Zele T., Cardell L.O., Arebro J., Olze H., et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1449-1456.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
 78. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5:202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
 79. Jarvis D., Newson R., Lotvall J., Hastan D., Tomassen P., Keil T., et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
 80. Bachert C., Gevaert P., Holtappels G., Johansson S.G., van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:607-614. doi: 10.1067/mai.2001.112374.
 81. Kang J.W., Nahm D.H., Suh K.S., Kim H.Y., Park H.S. Local production of specific IgE antibody to house dust mite in nasal polyp tissues. *J Asthma Allergy Clin Immunol*. 1998;18:426-433.
 82. Ying S., Humbert M., Meng Q., Pfister R., Menz G., Gould H.J., et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:686-692. doi: 10.1067/mai.2001.114339.
 83. Zhang N., Holtappels G., Gevaert P., Patou J., Dhaliwal B., Gould H., et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011;66:141-148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02448.x.
 84. Van Zele T., Gevaert P., Holtappels G., Beule A., Wormald P.J., Mayr S., et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1069-1076.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.020.
 85. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck N., Bauters W., et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110-116.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
 86. Penn R., Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol*. 2007;21:428-432. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3060.
 87. Vennera Mdel C., Picado C., Mullol J., Albid J., Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66:824-825. doi: 10.1136/thx.2010.152835.
 88. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck N., Bauters W., et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110-116.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
 89. Pinto J.M., Mehta N., DiTineo M., Wang J., Baroody F.M., Naclerio R.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-324. doi: 10.4193/rhin09.144.
 90. Garcia G., Magnan A., Chiron R., et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest*. 2013;144(2):411-419. doi: 10.1378/chest.12-1961.
 91. Domingo C., Pomares X., Angril N., Rudi N., Amengual M.J., Mirapeix R.M. Effectiveness of omalizumab in non-allergic severe asthma. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27(1):45-53.
 92. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt 1):558-562. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.
 93. James C., Bernstein D.I. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(1):55-59. doi: 10.1097/aci.0000000000000335.
 94. Normansell R., Kew K.M., Bridgman A.L. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD011293. doi: 10.1002/14651858.cd011293.pub2.
 95. Lambert N., Guiddir T., Amat F., Just J. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):829-832. doi: 10.1111/pai.12306.
 96. Casale T.B., Busse W.W., Kline J.N., et al; Immune Tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):134-140. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.036.
 97. Massanari M., Nelson H., Casale T., et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):383-389. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.022.
 98. Dantzer J.A., Wood R.A. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(3):232-240. doi: 10.1111/cea.13084.
 99. Incorvaia C., Mauro M., Gritti B.L., Makri E., Ridolo E. Venom immunotherapy in patients with allergic reactions to insect stings. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(1):53-59. doi: 10.1080/17446666.2018.1413350.
 100. Boni E., Incorvaia C., Mauro M. Dose-dependence of protection from systemic reactions to venom immunotherapy by omalizumab. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:14. doi: 10.1186/s12948-016-0051-2.
 101. Abdel-Gadir A., Schneider L., Casini A., et al. Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(7):825-836. doi: 10.1111/cea.13161.
 102. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии на фоне приема препарата Омализумаб у пациентов с atopическими заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(3):44-51. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1397>.
 103. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Эффективность комбинации лечения с анти-IgE антителом и аллерген-специфической иммунотерапией в лечении пациентов с atopическими заболеваниями. *Российский аллергологический журнал*. 2008;2:17-27. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/journal/pdf/2008/2008-2/2-2008.pdf>.
 104. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Whether combination of anti-IgE antibody treatment with ASIT can lower the risk of systemic side reactions? *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal*. 2008;2:17-27. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/journal/pdf/2008/2008-2/2-2008.pdf>.
 105. Shah A., Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical entity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:282-297. doi: 10.4168/air.2016.8.4.282.
 106. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A., Gupta D., Meis J.F., Guleria R., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and

- classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:850-873. doi: 10.1111/cea.12141.
106. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:936-944.
 107. Hoyt A.E., Borish L., Gurrola J., Payne S. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:599-604. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.010.
 108. Humbert M., Bousquet J., Bachert C., Palomares O., Pfister P., Kottakis I., Jaumont X., Thomsen S.F., Papadopoulos N.G. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1418-1429. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.030.
 109. Eigenmann P.A., Beyer K., Wesley Burks A., et al. New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(19):26-39. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00765.x.
 110. Sicherer S.H. Food allergy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:683-696. doi: 10.1002/msj.20292.
 111. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291-307; quiz 8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
 112. Tordesillas L., Berin M.C., Sampson H.A. Immunology of food allergy. *Immunity*. 2017;47:32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
 113. Mills E.N., Mackie A.R., Burney P., Beyer K., Frewer L., Madsen C., et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy*. 2007;62:717-722. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01425.x.
 114. Wang J., Liu A.H. Food allergies and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:249-254. doi: 10.1097/aci.0b013e3283464c8e.
 115. Begin P., Chinthrajah R.S., Nadeau K.C. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2295-2302. doi: 10.4161/hv.29233.
 116. Nadeau K.C., Kohli A., Iyengar S., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjuvantive treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32:111-133. doi: 10.1016/j.imm.2011.11.004.
 117. Umetsu D.T., Rachid R., Schneider L.C. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *World Allergy Organ J*. 2015;8:20. doi: 10.1186/s40413-015-0070-3.
 118. Andorf S., Purington N., Block W.M., Long A.J., Tupa D., Brittain E., et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifoed allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:85-94. doi: 10.1016/s2468-1253(17)30392-8.
 119. Labrosse R., Graham F., Des Roches A., Begin P. The use of omalizumab in food oral immunotherapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65:189-99. doi: 10.1007/s00005-016-0420-z.
 120. Frischmeyer-Guerrero P.A., Masilamani M., Gu W., Brittain E., Wood R., Kim J., et al. Mechanistic correlates of clinical responses to omalizumab in the setting of oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1043-1053.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.028.
 121. Savage J.H., Courneya J.P., Sterba P.M., Macglashan D.W., Saini S.S., Wood R.A. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1123-1129.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.039.
 122. Rafi A., Do L.T., Katz R., Sheinkopf L.E., Simons C.W., Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:76-83. doi: 10.2500/aap.2010.31.3304.
 123. Sampson H.A., Leung D.Y., Burks A.W., Lack G., Bahna S.L., Jones S.M., et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1309-13010.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.051.
 124. Leung D.Y., Sampson H.A., Yunginger J.W., Burks A.W. Jr, Schneider L.C., Wortel C.H., et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348:986-993. doi: 10.1056/nejmoa022613.
 125. Galli E., Gianni S., Auricchio G., Brunetti E., Mancino G., Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:540-3. doi: 10.2500/aap.2007.28.3048.
 126. Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Beck L.A., Lemanske R.F. Jr, Sampson H.A., Weiss S.T., et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111:608-616. doi: 10.1542/peds.111.3.608.
 127. van der Hulst A.E., Klip H., Brand P.L. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:565-569. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.042.
 128. Celakovská J., Buka C.J. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016;7:8-13. doi: 10.2500/ar.2016.7.0144.
 129. Iyengar S.R., Hoyte E.G., Loza A., Bonaccorso S., Chiang D., Umetsu D.T., et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:89-93. doi: 10.1159/000350486.
 130. Heil P.M., Maurer D., Klein B., Hultsch T., Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:990-998. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x.
 131. Holm J.G., Agner T., Sand C., Thomsen S.F. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol*. 2017;56:18-26. doi: 10.1111/ijd.13353.
 132. Chan S., Cornelius V., Chen T., Radulovic S., Wan M., Jahan R., et al. Atopic Dermatitis Anti-IgE Paediatric Trial (ADAPT): the role of anti-IgE in severe paediatric eczema: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18:136. doi: 10.1186/s13063-017-1809-7.
 133. Sheinkopf L.E., Rafi A.W., Do L.T., Katz R.M., Klaustermeyer W.B. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:530-537. doi: 10.2500/aap.2008.29.3160.

Информация об авторах:

Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением «Бронхиальная астма» клиники, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Галицкая Мариола Александровна, аспирант, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana M. Kurbacheva, Dr. of Sci. (Med), professor, Head of Bronchial Asthma Department, Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Mariola A. Galitskaya, postgraduate student, junior researcher, Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru