

Применение омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии для лечения респираторных аллергических заболеваний у детей и взрослых

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

УДК 616.21-021.3-053.2/.8+615.218+615.24:615.3И75

Статья поступила 10.05.2024

Статья принята в печать 12.06.2024

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Прилуцкий А. С., Прилуцкая О. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Россия

Прилуцкий Александр Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ДонГМУ имени М. Горького Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, e-mail: aspr@mail.ru.

Прилуцкая Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 4 ФГБОУ ВО ДонГМУ имени М. Горького Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.

Аннотация

Аллерген-специфическая иммунотерапия является методом лечения и профилактики респираторных аллергических заболеваний. Проведение ее изменяет, улучшает течение аллергических болезней. Одним из перспективных и новых подходов является комбинация аллерген-специфической иммунотерапии с одним из биологических препаратов — омализумабом. В настоящее время таких исследований в мире проведено немного. Из международных баз данных (eLibrary.ru, PubMed, Elsevier, Embase, Cochrane, Web of Science) выбраны 14 работ. Проанализированы и обобщены их результаты. Дана характеристика данных исследований, дизайн их. Описаны полученные результаты безопасности и эффективности сочетанного применения аллерген-специфического лечения и анти-IgE-терапии. Показано, что в большинстве случаев (12 из 14) терапия омализумабом предшествует аллерген-специфической иммунотерапии. Однако длительность комбинированного лечения и схемы применения препаратов, особенности наблюдения за пациентами значительно варьируются. Во всех исследованиях установлены разнообразные положительные эффекты комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии (улучшение течения болезней, увеличение возможности проведения лечения аллергенами, хорошая переносимость препаратов и др.). Данные исследования очень перспективны. Требуется продолжение их. Необходимо уточнение наиболее рациональных схем применения комбинированного использования анти-IgE- и аллерген-специфической иммунотерапии.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, дети, взрослые, омализумаб, биологические препараты, анти-IgE-терапия, ринит, астма, аллергены, лечение.

Для цитирования: Прилуцкий АС, Прилуцкая ОА. Применение омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии для лечения респираторных аллергических заболеваний у детей и взрослых. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 38–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

Use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy for the treatment of respiratory allergic diseases in children and adults

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

the article received 10.05.2024

The article is accepted for publication 12.06.2024

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Aleksandr S. Prilutskiy, Olga A. Prilutskaia

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Donetsk State Medical University named after M. Gorky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 83003, Donetsk, Ilyich ave., 16, Russia

Для корреспонденции:

Прилуцкий Александр Сергеевич, д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ДонГМУ имени М. Горького Минздрава России.

Адрес: 283003, Донецк, пр. Ильича 16, Россия.

E-mail: aspr@mail.ru.

For correspondence:

Prilutskiy Aleksandr Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology FSBEI HE DonSMU of MOH of Russia.

Address: 16 Ilyicha ave., Donetsk, 283003, Russia.

E-mail: aspr@mail.ru.

Prilutskiy Aleksandr Sergeevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, e-mail: aspr@mail.ru.

Prilutskaia Olga Aleksandrovna — Cand. Of Medical Sci., Associate Professor of the Department of Therapy No 4, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.

Annotation

Allergen-specific immunotherapy is a method of treatment and prevention of respiratory allergic diseases. Carrying it out changes and improves the course of allergic diseases. One of the promising and new approaches is the combination of allergen-specific immunotherapy with one of the biological drugs, omalizumab. Currently, few such studies have been carried out in the world. 14 works were selected from international databases (eLibrary.ru, PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science). Their results were analyzed and summarized. The characteristics of these studies and their design are given. The results of the safety and effectiveness of the combined use of allergen-specific treatment and anti-IgE therapy are described. It was shown that in most cases (13 out of 14), omalizumab therapy precedes allergen-specific immunotherapy. However, the duration of combination treatment, drug regimens, and patient monitoring vary significantly. All studies have established a variety of positive effects of the combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy (improvement of the course of diseases, increased possibility of treatment with allergens, good tolerability of drugs, etc.). These studies are very promising. Their continuation is required. It is necessary to clarify the most rational schemes for the combined use of anti-IgE and allergen-specific immunotherapy.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, children, adults, omalizumab, biological drugs, anti-IgE therapy, rhinitis, asthma, allergens, treatment.

For citation: Prilutskiy AS, Prilutskaia OA. The use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy for the treatment of respiratory allergic diseases in children and adults. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 38–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время количество и тяжесть течения аллергических заболеваний и в том числе респираторных аллергических болезней (аллергического ринита, бронхиальной астмы) неуклонно возрастает. Это показано во многих работах, в различных регионах мира [1–5]. В данных условиях особенно актуальными становятся методы лечения и профилактики, способные улучшить течение аллергического заболевания, обеспечить предупреждение его, прекращение прогрессирования аллергического процесса, развитие его осложнений. Первостепенной по значимости становится разработка и обоснование новых подходов для эффективного лечения различных аллергических болезней, их профилактики от методов исключения или ограничения контакта с причинно-значимыми аллергенами до медикаментозных и интервенционных методов, в том числе аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и новых биологических препаратов [6–10]. В связи с многочисленностью работ, а также недостаточной информированностью медицинских работников о возможности и результатах комбинированного применения одного из них — омализумаба (О) совместно с АСИТ (О + АСИТ) — приводим анализ имеющихся в мировой литературе результатов данных исследований при респираторной аллергии.

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Аллерген-специфическая иммунотерапия является специфическим патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний. Многочисленными исследованиями подтверждена ее эффективность [8, 11, 12, 13]. АСИТ считается единственным средством способным модифицировать течение аллергического процесса [13]. Однако ее эффективность отличается у различных больных и при различных аллергических заболеваниях. В ряде случаев проведение ее невозможно из-за трудностей получения стабильной ремиссии болезни, достижения целевой дозы терапии. Противопоказаниями к проведению АСИТ является, например, тяжелое и неконтролируемое течение бронхиальной астмы, сопутствующее лечение β -блокаторами и др. [11, 14, 15]. Кроме того, при проведении аллерген-специфической иммунотерапии регистрируются местные и общие реакции, которые в ряде случаев не дают возможности проведения ее и служат одной из причин отказа от данного метода лечения [15]. Чаще всего тяжелые аллергические реакции, в процессе аллерген-специфической иммунотерапии, регистрируются во время наращивания дозы ее. Больше количество их наблюдается при проведении ускоренных или ультраускоренных курсов АСИТ [16]. Имеются и другие факторы, увеличивающие частоту аллер-

гических реакций при аллерген-специфической иммунотерапии.

В последнее время одним из перспективных методов проведения АСИТ стало проведение ее в сочетании с новыми иммунобиологическими препаратами, блокирующими развитие 2-го типа иммунного ответа. Одним из препаратов этого ряда является омализумаб.

ОМАЛИЗУМАБ

Омализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, которое связывает свободный IgE, ингибируя его связывание с рецепторами IgE, имеющими высокую и низкую аффинность (соответственно FcεRI и FcεRII). Это первый биологический препарат, имеющий антиаллергическое действие, одобренный в 2003 году в США. Он имеет плеiotропный эффект и образует тримеры и гексамеры при связывании со свободным IgE в доменах Cε3 с более высокой аффинностью связывания, чем связи между иммуноглобулином E и его рецептором [17, 18]. Все вышеизложенное предотвращает связывание FcεRI с IgE на тучных клетках и базофилах, блокируя их активацию и дегрануляцию. Кроме того, при применении омализумаба наблюдаются и другие эффекты, включая снижение экспрессии высокоаффинных рецепторов IgE, диссоциацию уже связанных иммуноглобулинов E и др. [19, 20, 21]. Это обуславливает эффективность омализумаба при лечении многих аллергических заболеваний, в том числе аллергического ринита, бронхиальной астмы различной степени тяжести (вплоть до тяжелой), дает эффект при лечении пациентов страдающих сочетанием вышеуказанных болезней [22, 23, 24]. Кроме того, показана безопасность применения его у лиц, страдающих данными заболеваниями, в том числе и в детском возрасте [25]. Успешные результаты анти-IgE-терапии, а также трудности проведения иммунизации специфическими аллергенами послужили стимулом к исследованию комбинированных методов лечения с использованием комбинации вышеуказанных лекарственных средств.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ПОИСКА И АНАЛИЗА

Для того чтобы найти опубликованные научные работы, в которых исследовались результаты комбинированного применения аллерген-специ-

ческой иммунотерапии и омализумаба у больных аллергическим ринитом и аллергической астмой, проведен тщательный поиск в международных научных базах данных: eLibrary.ru, PubMed, Elsevier, Embase, Cochrane, Web of Science. В вышеуказанных базах мы искали научные статьи, используя такие ключевые слова и их сочетания, как «аллергический ринит», «астма», «респираторная аллергия», «аллерген-специфическая иммунотерапия», «дети», «подростки», «взрослые», «омализумаб» и др. на русском и английском языках. На основании критериев отбора и аннотаций статей было выбрано 195 исследований. Из них, при последующем анализе, в конечном счете было отобрано 14 научных работ, в которых анализировались проведенные исследования (как двойные слепые плацебо контролируемые, так и обсервационные и др.) комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба. Окончательный список литературы был дополнен научными исследованиями, необходимыми для характеристики актуальности, механизмов действия омализумаба и АСИТ и др.

АНАЛИЗ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 14 приведенных исследованиях (табл. 1) оценивалась эффективность и безопасность комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии при использовании различных ингаляционных аллергенов у пациентов с респираторной аллергией (аллергический ринит, риноконъюнктивит и/или астма). Семь работ по результатам двойных слепых плацебо контролируемых исследований были опубликованы авторами из Германии (5) и США (2). Результаты трех из них были ретроспективными (Германия). Следует отметить, что несколько использованных в обзоре исследований, проведенных в Германии, основаны на изучении тех же контингентов, что и в первой опубликованной работе. Это работы Kuechr J. et al. (2002), Rolinck-Werninghaus C. et al (2004) и Kamin W. et al. (2010) и исследования Kopp M. V. et al. (2009, 2013). В связи с ценностью данных исследований (рандомизированные двойные слепые плацебо контролируемые с большим контингентом обследуемых лиц), освещением в них различных эффектов, проведенного комбинированного лечения, в том числе в различные периоды его (часть

Таблица 1. Характеристика проведенных исследований комбинированного применения омализума и аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых, страдающих респираторной аллергией

Table 1. Characteristics of the studies conducted on the combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy in children and adults suffering from respiratory allergies

№	Авторы (№ источника)	Год	Страна	Дизайн исследования	Характеристика обследованных			
					N	Возраст (лет)	Заболевания	Аллергены
26	Kuechr J. et al.	2002	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК	221	6–17	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца березы, 6 трав
27	Rolinck- Werninghaus C. et al.	2004	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК ретроспективное	221	6–17	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца березы, 6 трав
28	Kamin W. et al.	2010	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК ретроспективное	221	6–17	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца березы, 6 трав
29	Casale T. B. et al.	2006	США	Рандомизиро- ванное ДСПК	159	18–50	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца амбро- зии
30	Kopp M. V. et al.	2009	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК	140	11–46	Сезонный аллергиче- ский ринит, сезонная бронхиальная астма*	Тимофеевка, райграс, ежа, мятлик, овсяни- ца, рожь
31	Kopp M. V. et al.	2013	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК ретроспективное	140	11–46	Сезонный аллергиче- ский ринит, сезонная бронхиальная астма*	Тимофеевка, райграс, ежа, мятлик, овсяни- ца, рожь
32	Massanari M. et al.	2010	США	Рандомизиро- ванное ДСПК	248	18–55	Бронхиальная астма средней тяжести *	Кошки, собаки, клещи домашней пыли
33	Stelmach I. et al.	2015	Польша	Обсервационное	17	7–18	Бронхиальная астма, тяжелая, круглого- дичная	Клещи домаш- ней пыли (n = 15) и плесневые грибы (n = 2)
34	Lambert N. et al.	2015	Франция	Обсервационное	6	11–21	Бронхиальная астма, тяжелая, круглого- дичная	Клещи домашней пыли
35	Наконечная А. Д., Галимова А. А.	2021	Россия	Описание от- дельного случая	1	9	Сезонный аллергиче- ский ринит, конъюн- ктивит, тяжелый	Пыльца березы, злаков (timoфе- евка и др.)
36	Valdesoiro- Navarrete L. et al.	2022	Испания	Ретроспективное обсервационное	29	4–17	Бронхиальная астма, тяжелая, аллергиче- ский ринит сопутству- ющий (66%)	Клещи домаш- ней пыли (51%), гриб <i>Alternaria</i> <i>alternate</i> (37,9%) или пыльца (10,3%)
37	Bozek A. et al.	2022	Польша	Обсервационное	9	26–39	Круглогодичный тяжелый локальный аллергический ринит	Клещи домашней пыли
38	Bozek A. et al.	2023	Польша	Рандомизиро- ванное, плаце- бо-контролиру- емое	52	14–38	Бронхиальная астма, круглогодичная, лег- кая и средней степени тяжести, сочетающая- ся с аллергическим ринитом (в 64%)*	Клещи домашней пыли
39	Bozek A. et al.	2024	Польша, Италия	Рандомизиро- ванное, плаце- бо-контролиру- емое	82	15–34	Бронхиальная астма, круглогодичная, лег- кая и средней степени тяжести, сочетающая- ся с аллергическим ринитом (в 67%)*	Клещи домашней пыли

Примечание: ДСПК — двойное слепое плацебо-контролируемое; * — неадекватно контролируемое фармакотерапией заболевание; N — количество обследованных.

из них ретроспективны), и получением в них оригинальных результатов и выводов мы анализируем их отдельно, вместе с тем с учетом общности исследованных контингентов и динамического наблюдения [соответственно работы 26, 27, 28 и 30, 31]. Два рандомизированных плацебо контролируемых исследования были осуществлены в последние годы в Польше [38, 39]. Кроме того, по анализируемой теме нами найдены еще четыре обсервационных исследования [33, 34, 36, 37]. Они были выполнены в Польше (2), Франции (1) и Испании (1). Одно из этих исследований проведено ретроспективно [36]. Кроме того, еще одна найденная при поиске работа (Россия) описывает случай комбинированного применения омализумаба и АСИТ у ребенка 9 лет [35].

В использованных работах (табл. 1) анализировались результаты проведенных исследований, полученные в группах, состоящих: из детей, подростков и взрослых (3 источника); детей и подростков (5 работ). Еще 2 работы по комбинированному применению АСИТ и омализумаба были выполнены среди подростков и взрослых лиц. И только 3 работы по исследованию безопасности и эффективности комбинированного лечения с использованием аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба были проведены у взрослых лиц. В одной работе в России описан отдельный случай применения АСИТ на фоне введения омализумаба у ребенка 9 лет [35], страдающего тяжелым сезонным риноконъюнктивитом, вызванным пыльцевой аллергией. Результаты лечения оценивались среди лиц, страдающих аллергическим ринитом (как сезонным, так и круглогодичным), бронхиальной астмой, и среди групп пациентов, имеющих в ряде случаев сочетание данных заболеваний. Одно исследование было проведено в процессе лечения тяжелого локального ринита [37]. В 6 работах эффект и безопасность терапии оценивались у больных с круглогодичной бронхиальной астмой, которые в основном имели аллергию к бытовым аллергенам. В 3 из этих исследований эффект и безопасность комбинированного лечения описаны у лиц, в большинстве своем страдающих сочетанием круглогодичной бронхиальной астмы и аллергического ринита. Результаты комбинированного лечения анализировались при применении омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии с бытовыми аллергенами (7 работ) аллергенами пыльцы трав, березы (7 работ). Одно

обсервационное наблюдение из вышеуказанных 7 работ было осуществлено у пациентов, страдающих плохо контролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести, вызванной аллергенами домашних животных и клещами домашней пыли [32].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве исследований аллерген-специфическая иммунотерапия проводилась с применением подкожного метода введения причинно-значимых бытовых, пыльцевых аллергенов. Только в работах по лечению больных локальным аллергическим ринитом и при описании отдельного случая тяжелого сезонного аллергического риноконъюнктивита при изучении эффективности и безопасности комбинированного применения АСИТ и омализумаба использовался сублингвальный метод (слАСИТ) введения аллергенов [35, 37]. Подкожное введение аллергенов осуществлялось по обычным и ускоренным схемам аллерген-специфической иммунотерапии. Ускоренные методы АСИТ с введением основной дозы аллергена в 1-й день [29, 30, 31] и кластерно [32, 34, 36] были использованы почти в половине опубликованных материалов (6 работ). Ускоренная АСИТ применялась у взрослых с сезонным аллергическим ринитом [29], а также среди лиц в возрасте от 11 до 46 лет, имеющих сезонные симптомы аллергического ринита и легкие, но плохо контролируемые в предыдущие 2 сезона ингаляционными глюкокортикостероидами проявления бронхиальной астмы [30, 31]. Кроме того, в данных исследованиях в АСИТ [30, 31] использовался осветленный, модифицированный глютаровым альдегидом алергоид (Депигоид). Почти во всех опубликованных наблюдениях омализумаб назначался до начала проведения АСИТ, кроме первого проведенного исследования комбинированного применения подкожной аллерген-специфической иммунотерапии по обычной схеме, в которой до сезона, примерно за 2 недели, достигалась целевая доза и далее проводилось поддерживающее лечение аллергенами с назначением анти-IgE-терапии [26, 27, 28]. Также при лечении тяжелого локального аллергического ринита [37] сначала, в течение года, осуществлялась сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия с использованием антиаллергических препаратов, а затем, в течение 18 месяцев, вводился омализумаб одновременно с продолжающейся слАСИТ. В других,

более ранних исследованиях АСИТ назначалась при лечении сезонных ринитов и бронхиальной астмы, соответственно после начала применения омализумаба через 9 и 2 недели [29, 30]. Проведение анти-IgE-терапии в этих работах начиналось также до сезона обострения, соответственно за 3 и 8 недель [29, 30]. В данных исследованиях при лечении сезонного аллергического ринита и аллергической астмы омализумаб назначался в дозе $\geq 0,016$ мг/кг/IgE. Введение его проводилось с интервалами в 2–4 недели в зависимости от веса пациента и количества общего IgE [26–31]. При лечении круглогодичной тяжелой или имеющей нестабильное течение бронхиальной астмы, в том числе с сопутствующим аллергическим ринитом, в ряде последующих опубликованных работ назначались те же дозы [32, 33, 36]. В других исследованиях, посвященных комбинированной терапии, при лечении тяжелой или нестабильной астмы, в том числе сочетающейся в ряде случаев с аллергическим ринитом, использовались дозы омализумаба от 150 до 350 мг в месяц [34, 37, 38, 39]. При описании случая тяжелого аллергического риноконъюнктивита у ребенка 9 лет авторы использовали введение даже более высоких количеств данного препарата [35].

БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АСИТ И ОМАЛИЗУМАБА

В первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принял участие 221 ребенок и подросток с аллергическим ринитом, побочные эффекты, в связи с первым таким исследованием и применением омализумаба у детей, анализировались особенно тщательно. Было показано, что у 80% лиц наблюдаются побочные реакции. Наиболее частыми во всех исследуемых группах были кашель и головная боль (примерно 25% пациентов), инфекции верхних дыхательных путей (примерно 15%). Серьезных побочных реакций зарегистрировано не было (табл. 2). Местные реакции при введении как аллергенов, так и омализумаба (такие как покраснение, отек, уплотнение, боль или любые их сочетания) существенно не различались. Частота регистрации приступов астмы была выше в 3,6 раза среди лиц, получавших АСИТ и плацебо, в сравнении с группой лиц с АСИТ и анти-IgE-терапией [26]. Среди лиц, получавших терапию омализумабом, в процессе лечения не регистрировались экзематозные пора-

жения. Во второй объединенной группе их было 6,5%. Авторы на основании результатов о реакциях в индукционный период АСИТ делают вывод о том, что это повышение не связано с применением омализумаба. В работе, основанной на результатах ретроспективных исследований в данной обследованной группе, также показана хорошая переносимость АСИТ и омализумаба (у 82% испытуемых в группах пролеченных омализумабом, в том числе в комплексе с АСИТ) [28]. Ни одного случая анафилаксии и никаких других тяжелых реакций, связанных причинной связью с используемыми препаратами, в течение всего периода наблюдения (первого и второго этапов) зарегистрировано не было. При ретроспективном анализе влияния омализумаба (сравнение анти-IgE-терапии с плацебо) авторы [28] обнаружили доказательства положительного эффекта данного препарата на местные реакции при проведении АСИТ. Добавление данных второго периода исследования показали, что с увеличением доз омализумаба пациенты, получающие это лекарственное средство имеют лучшую переносимость аллерген-специфической иммунотерапии. При 4-м, 5-м и 6-м визите реакции в месте введения аллергенов (покраснение и отек) регистрировались значительно чаще в группе плацебо. Количество местных реакций снижалось также при применении омализумаба и в других исследованиях, проведенных у больных сезонным аллергическим ринитом с использованием ускоренной аллерген-специфической иммунотерапии (в 1,3–3 раза), но статистической значимости не достигало [30]. При ретроспективном наблюдении и продолжении АСИТ через 1, 2 года после окончания курса омализумаба различий в частоте реакций зарегистрировано не было [31]. Вместе с тем, в другом исследовании, применение анти-IgE-лечения при проведении ускоренной аллерген-специфической иммунотерапии снижало

существенно количество (в 5 раз) и тяжесть нежелательных явлений, анафилаксии, частоту использования эпинефрина в сравнении с введением аллергенов отдельно [29]. Использование омализумаба в комплексном лечении также снижало количество тяжелых системных аллергических реакций и использование средств неотложной помощи при кластерном методе введения алерговакцины [32]. В работах Stelmach I. et al. (2015) и Bozek A. et al. (2022) на фоне проведе-

ния анти-IgE-терапии, соответственно, при лечении в первом случае обычной схемой подкожной АСИТ больных тяжелой круглогодичной бронхиальной астмой и во втором случае — применением сублингвальной терапии у лиц, страдающих локальным аллергическим ринитом, — побочных реакций не отмечалось [33, 37]. Lambert N. et al. (2015) описали, что после отмены омализумаба кластерная АСИТ продолжалась примерно в течение двух лет и хорошо переносилась наблюдаемыми пациентами [34]. Тяжелые побочные реакции отсутствовали. При комбинированном лечении не отмечалось осложнений и в других работах [38, 39]. При этом в данных исследованиях отдельные реакции регистрировались среди лиц, которым проводили изолированную аллерген-специфическую иммунотерапию. Однако реакции не были тяжелыми и лечение продолжалось. Вместе с тем в ретроспективном исследовании (Испания) среди 29 детей и подростков, страдающих тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом (66%), при проведении кластерной АСИТ на фоне введения омализумаба, после начала ее во время стабилизации клинического состояния, в фазе наращивания дозы, были зарегистрированы побочные реакции 3-й степени — крапивница (1 пациент) и 2 эпизода бронхоспазма [36]. При этом госпитализация не потребовалась и аллерген-специфическую иммунотерапию и проведение анти-IgE-терапии продолжили.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АСИТ И ОМАЛИЗУМАБА

В таблице 2 представлены результаты опубликованных исследований эффективности применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба. В исследованиях показан разнообразный положительный эффект АСИТ и применения гуманизированных анти-IgE-антител в виде уменьшения частоты и тяжести клинических симптомов аллергических заболеваний, улучшения контроля болезни, снижения количества обострений и госпитализаций, применяемых ингаляционных глюкокортикостероидов и других лекарственных препаратов и прочее (табл. 2). В ряде работ отмечено, что использование омализумаба в комплексе лечения обеспечило возможность начала и успешного проведения аллерген-специфической иммунотерапии многим лицам, имеющим некон-

тролируемое или частично контролируемое течение бронхиальной астмы и аллергического ринита, позволило достичь целевой дозы большему количеству пролеченных пациентов [32, 33 и др.]. В ряде исследований показано, что эффект комбинированного применения АСИТ и омализумаба превосходит эффект использования каждого метода лечения по отдельности [26, 28 и др.] и лучше эффекта изолированной АСИТ [30 и др.]. Работы, посвященные отдаленным результатам применения омализумаба, после прекращения его использования и продолжения аллерген-специфической иммунотерапии, дали более противоречивые результаты. Так, Корр М. V. et al. (2009) при продолжении исследований через 1–2 года после отмены омализумаба показали [30, 31], что многие различия в эффективности лечения между группой комбинированного лечения (О + АСИТ) в сравнении с данными детей и взрослых, пролеченных ранее только аллерген-специфической иммунотерапией, исчезли. Остались только улучшение FEV₁ и показателей контроля бронхиальной астмы (по результатам опроса исследователей). В отличие от результатов этого исследования в другой работе зарегистрирован длительный эффект ранее примененного в лечении омализумаба [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные о положительном влиянии омализумаба на переносимость и эффективность аллерген-специфической иммунотерапии накапливаются. Следует отметить влияние анти-IgE-терапии при комбинированном лечении на течение аллергических респираторных заболеваний, проявляющееся различными эффектами, в том числе снижением количества и интенсивности симптомов их, улучшением контроля болезни, повышением качества жизни больных, улучшением показателей инструментальных и лабораторных исследований [40, 41 и др.]. При этом очень важным моментом является расширение числа лиц с возможностью проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Показано, что применение омализумаба также может обеспечивать более быстрое достижение целевых показателей АСИТ, уменьшает количество лиц с отказами от проведения ее в связи с развитием поствакцинальных реакций. Вместе с тем следует отметить нерешенность многих вопросов. В настоящее время имеется недостаток данных, обосновывающих длительность

Таблица 2. Результаты комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых

Table 2. Results of combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy in children and adults

№	Авторы	Год	Основные полученные результаты	
			Безопасность	Эффективность
26	Kuechr J. et al.	2002	Тяжелых побочных реакций не зарегистрировано. Местные реакции, при введении как аллергенов, так и О, сравнимы с группой плацебо	Комбинированная терапия превосходит результаты использования АСИТ и омализумаба в отдельности
27	Rolinck-Werninghaus C. et al.	2004	Дополнительно не изучалась	—/— (снижает частоту и тяжесть симптомов ринита, конъюнктивита, дополнительное назначение медикаментов)
28	Kamin W. et al.	2010	Омализумаб ↓ частоту местных реакций при АСИТ, повышена частота гиперемии, отека в месте введения аллергенов в группе плацебо	Эффект комбинации омализумаба и АСИТ превосходит эффект этих лекарств, использованных отдельно
29	Casale T. B. et al.	2006	Отдельная УАСИТ достоверно увеличивала (в 5 раз) риск нежелательных реакций, повышала частоту анафилаксии, использование эпинефрина в сравнении с применением УАСИТ + О	Тяжесть течения аллергии в сезон амброзии была стабильно ниже в группе О + АСИТ по сравнению с монотерапией омализумабом
30	Kopp M. V. et al.	2009	↓ количества местных (зуда, боли и др.) реакций, но статистической значимости не достигало	В группе О + АСИТ в сравнении с АСИТ меньше тяжесть симптомов, лучше качество жизни при БА, риноконъюнктивите (тенденция), контроль течения БА
31	Kopp M. V. et al.	2013	Через 1–2 года после окончания курса О реакции при введении аллергенов в группах не отличались	Нет различий тяжести симптомов, качества жизни. Через 1–2 года после окончания курса О улучшение FEV ₁ , показателей GETA по результатам исследователей, но не пациентов в группе О + АСИТ / АСИТ
32	Massanari M. et al.	2010	Использование О + АСИТ ↓ количество лиц, у которых наблюдались тяжелые системные реакции, их количество	О + АСИТ / АСИТ — ↓ тяжести симптомов БА, отказов от АСИТ, β ₂ -агонистов, посещений для наращивания дозы, увеличило к-во лиц, достигших целевых доз
33	Stelmach I. et al.	2015	Все пациенты переносили введение О + АСИТ хорошо. Побочные эффекты не описаны	↓ к-во обострений, госпитализаций, доз ИГК; использования антагонистов рецепторов лейкотриенов, длительно действующих β ₂ -агонистов; у 5 человек (не могли проводить) после коррекции О успешно АСИТ проведена
34	Lambert N. et al.	2015	При отмене О и продолжении АСИТ (25,5 мес.) она хорошо переносилась, тяжелые реакции отсутствовали. Лишь 1 пациент прекратил АСИТ из-за неконтролируемой астмы	↑ контроля БА, ↓ потребности поддерживающего лечения, обеспечение возможности проведения АСИТ, хорошая, длительная переносимость АСИТ в последующем, даже при отмене омализумаба
35	Наконечная А., Галимова А.	2021	Из-за сильных местных и общих реакций долго не могли провести слАСИТ (местные на АлБ), позже крапивница (на злаки). Использование О снизило частоту и тяжесть побочных реакций	Применение омализумаба дало возможность проведения слАСИТ. Повысило эффективность проводимого лечения. Симптомы в весенне-летний сезон стали минимальными
36	Valdesoiro-Navarrete L. et al.	2022	Три системные реакции (при наращивании дозы) 3-й степени (4,6%) (крапивница, 2 бронхоспазма), госпитализация не требовалась, АСИТ была продолжена	↑ контроля астмы (опросник CAN), поддерживающего лечения и FEV ₁ , в течение 1, 2 лет лечения О + АСИТ; ↓ количества обострений

Таблица 2. Результаты комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых

Table 2. Results of combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy in children and adults

37	Bozek A. et al.	2022	Местные и системные реакции не отмечены	О + слАСИТ — ↑ состояния больных, ↓ к-ва используемых препаратов (в сравнении с слАСИТ или О отдельно)
38	Bozek A. et al.	2023	Одна легкая системная реакция наблюдалась в течение второго месяца лечения после инъекции аллергена в группе, получавшей АСИТ	О + АСИТ — более значительное ↑ клинического состояния пациентов (GETE), ↓ тяжести БА (TASS), использования препаратов, в т. ч. экстренной помощи, СГК; отдельно ИГК
39	Bozek A. et al.	2024	Две легкие системные реакции (первая степень тяжести) наблюдались во время поддерживающего лечения у пациентов в группе АСИТ. Реакции не требовали медицинского вмешательства, и иммунотерапия продолжилась	В течение 24 месяцев лечения к-во обострений БА снизилось во всех группах по отношению к группе плацебо, причем наиболее значимое ↓ было зарегистрировано в группе О + АСИТ. Наибольшее ↓ у них было тяжести БА, к-во ИГК, улучшался контроль БА (шкала ACQ)

Примечания: АлБ — аллергены березы; АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия; АР — аллергический ринит; АРК — аллергический риноконъюнктивит; БА — бронхиальная астма; ИГК — ингаляционные глюкокортикостероиды; О — омализумаб; О + АСИТ — комбинированное лечение О и АСИТ; О + АСИТ / АСИТ — сравнение результатов групп с комбинированным лечением омализумабом и аллерген-специфической иммунотерапией с результатами группы изолированного применения АСИТ; САР — сезонный аллергический ринит; слАСИТ — сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия; СГК — системные глюкокортикостероиды; УАСИТ — ускоренная аллерген-специфическая иммунотерапия; ↓ — уменьшение; ↑ — улучшение.

терапии омализумабом. Необходимо выяснение примерной продолжительности его действия после его отмены. Требуют уточнения и оптимизации также сроки начала терапии омализумабом. Необходимо учитывать, что терапия данным лекарственным средством дорогостоящая. В связи с этим, учитывая быстроту начала действия омализумаба и длительный период полувыведения его, для кратковременных целей (например, для создания толерантности к аллерговакцинации) возможно будет применение более коротких курсов подготовительной терапии (может быть, даже 1 или несколько инъекций вышеуказанного препарата). Конечно же, это требует проведения дополнительных исследований и организацию тщательного клинического и лабораторного наблюдения. Следует также указать на определенный, в ряде уже цитированных исследований, аддитивный эффект сочетанного применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба. Вместе с тем необходимо отметить, что не все пациенты в приведенных нами исследованиях удовлетворительно отвечают на терапию омализумабом [33, 34]. Данные вопросы также требуют выяснения причин и при

необходимости коррекции схем лечения. Конечно же, интенсивность и длительность курса омализумаба может варьироваться и зависеть от тяжести течения болезни, степени компенсации и стабильности показателей больного. Кроме того, помимо веса пациента и концентрации общего IgE, схема может изменяться в зависимости от конкретных задач. Сроки предполагаемых сезонных обострений, доза АСИТ, способ введения аллергенов, индукционная мощность вводимого аллергена, его схема введения также будут вносить вклад в планирование длительности анти-IgE-терапии. Несомненно, исследования комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба перспективны и требуют продолжения. Необходимо отметить наших исследователей [6], которые в самом начале проведения данных работ в мире заметили эффект сочетанного применения АСИТ и анти-IgE-терапии, значимость данных работ для практики здравоохранения. Целесообразно всячески способствовать разработке и созданию отечественных анти-IgE-антител и клиническому внедрению их для решения многих вопросов, связанных с гиперергическими реакциями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karol MH. Respiratory allergy: what are the uncertainties? Toxicology. 2002; 181–182: 305–310. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00298-6.x](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00298-6.x).
2. Schiavoni G, D'Amato G, Afferni C. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017; 118 (3): 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.12.019>.

3. Linneberg A. The increase in allergy and extended challenges. *Allergy*. 2011; Suppl 95: 1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02619.x>.
4. Di Lorenzo G, Melluso M, Rodolico A, Seidita A. Allergic Diseases in the Elderly. *Transl Med UniSa*. 2023; 25 (2): 52–62. <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1046>.
5. Moitra S, Mahesh PA, Moitra S. Allergic rhinitis in India. *S. Clin Exp Allergy*. 2023; 53 (7): 765–776. <https://doi.org/10.1111/cea.14295>.
6. Ильина НИ, Курбачева ОМ, Павлова КС. Возможности комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии с параллельным введением анти-IgE антител в лечении пациентов с atopическими заболеваниями. *Российский аллергологический журнал*. 2008; 2: 17–27. [Il'ina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS. Vozmozhnosti kombinirovannogo primeneniya allergen-spetsificheskoy immunoterapii s parallel'nym vvedeniyem anti-IgE antitel v lechenii patsiyentov s atopicheskimi zabolevaniyami. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2008; 2: 17–27. (In Russ.)]
7. Семенова ИВ, Новиков ДК, Ищенко ОВ. Медиаторная терапия пыльцевой гиперчувствительности. Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: Материалы 73-й научной сессии ВГМУ. 29–30 января 2018 г., Витебск, Белоруссия. Витебский государственный медицинский университет. 2018: 226–228. [Semenova IV, Novikov DK, Ishchenko OV. Mediatornaya terapiya pyl'tsevoy giperchuvstvitel'nosti. Dostizheniya fundamental'noy klinicheskoy meditsiny i farmatsii: Materialy 73-y nauchnoy sessii VGMU. 29–30 yanvarya 2018 g., Vitebsk, Belorussiya. Vitebskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 2018: 226–228. (In Russ.)]
8. Татауршчикова НС, Максимова АВ. Аллерген-специфическая иммунотерапия: поиск эффективных решений. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (26): 34–42. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-26-34-42>. [Tataurshchikova NS, Maksimova AV. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya: poisk effektivnykh resheniy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023; 19 (26): 34–42. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-26-34-42>. (In Russ.)]
9. Tiligada E, Gafarov D, Zaimi M, Vitte J, Levi-Schaffer F. Novel Immunopharmacological Drugs for treatment of Allergic Diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024; 64: 481–506. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051623-091038>.
10. Arshad H, Lack G, Durham SR, Penagos M, Larenas-Linnemann D, Halken SJ. Prevention Is Better than Cure: Impact of Allergen Immunotherapy on the Progression of Airway Disease. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12 (1): 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.10.013>.
11. Смолкин ЮС, Трусова ОВ, Алискандиева ЗА, Барычева ЛЮ, Богомазов АД, Бочарова КА, Емелина ЮН, Камаев АВ, Ларькова ИА, Мархайчук АЗ, Масальский СС, Мигачева НБ, Прилуцкий АС, Стежкина ЕВ, Файзуллина РМ, Хакимова РФ, Чурюкина ЭВ, Шахова НВ, Шилова ТВ. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 4: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>. [Smolkin YUS, Trusova OV, Aliskandiyeva ZA, Barycheva LYU, Bogomazov AD, Bocharova KA, Yemelina YUN, Kamayev AV, Lar'kova IA, Markhaychuk AZ, Masal'skiy SS, Migacheva NB, Prilutskiy AS, Stezhkina YEV, Fayzullina RM, Khakimova RF, Churyukina EV, Shakhova NV, Shilova TV. Allergen-specific immunotherapy in children. Consensus document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (positional paper). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 3: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>. (In Russ.)]
12. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int*. 2020; 69 (4): 549–560. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002>.
13. Matsuda M, Terada T, Kitatani K, Kawata R, Nabe T. Roles of type 1 regulatory T (Tr1) cells in allergen-specific immunotherapy. *Front Allergy*. 2022; 3: 981126. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.981126>.
14. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (6): 1129–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.02.006>.
15. Bernstein DI, Epstein TEG. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008–2017: Lessons learned from the ACAAI/AAAAI National Surveillance Study of adverse reactions to allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2020; 41 (2): 108–111. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200001>.
16. Winslow AW, Turbyville JC, Sublett JW, Sublett JL, Pollard SJ. Comparison of systemic reactions in rush, cluster, and standard-build aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117 (5): 542–545. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.09.005>.
17. Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *Med Gen Med*. 2005; 7 (1): 27.

18. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunol Rev.* 2015; 268 (1): 222–235. <https://doi.org/10.1111/imr.12340>.
19. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017; 72 (4): 519–533. <https://doi.org/10.1111/all.13083>.
20. Maggi L, Rossetti B, Montaini G, Matucci A, Vultaggio A, Mazzoni A, Palterer B, Parronchi P, Maggi E, Liotta F, Annunziato F, Cosmi L. Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of long-term treated asthma patients and detaches IgE from FcεRI. *Eur J Immunol.* 2018; 48 (12): 2005–2014. <https://doi.org/10.1002/eji.201847668>.
21. Poddighe D, Vangelista L. Effects of omalizumab on basophils: Potential biomarkers in asthma and chronic spontaneous urticarial. *Cell Immunol.* 2020; 358: 104215. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104215>.
22. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, Alonso-Coello P, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Martín IH, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Schwarze J, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines — recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1043–1057. <https://doi.org/10.1111/all.14235>.
23. Buhl R, Bel E, Bourdin A, Dávila I, Douglass JA, FitzGerald JM, Jackson DJ, Lugogo NL, Matucci A, Pavord ID, Wechsler ME, Kraft M. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (2): 422–432. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.059>.
24. Bayar Muluk N, Cingi C. Biologics in allergic rhinitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27 (5 Suppl): 43–52. https://doi.org/10.26355/eurev_202310.
25. Yu L, Zhang H, Pan J, Ye L. Pediatric usage of Omalizumab: A promising one. *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (12): 100614. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100614>.
26. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rolinck-Werninghaus C, Gräve M, Hultsch T, Wahn U. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (2): 274–280. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121949>.
27. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, Kuehr J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Hammermann J, Weinkauff B, Weidinger G, Stenglein S, Wahn U. Omalizumab Rhinitis Study Group. *Allergy.* The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy.* 2004; 59 (9): 973–979. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00552.x>.
28. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21 (1 Pt 2): e160–5.
29. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, Mokhtarani M, Seyfert-Margolis V, Asare A, Bateman K, Deniz Y. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.036>.
30. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S, Wahn U. DUAL study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (2): 271–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x>.
31. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Klein C, Wahn U. DUAL study group. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (5): 427–433. <https://doi.org/10.1111/pai.12098>.
32. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 383–389. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.022>.
33. Stelmach I, Majak P, Jerzyńska J, Bojo M, Cichalewski L, Smejda K. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab: A case series from Poland. *Arch Med Sci.* 2015; 11 (4): 901–904. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.48546>.
34. 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.* 2015; 25: 829–832. <https://doi.org/10.1111/pai.12306>.

35. Наконечная АД, Галимова АА. Опыт проведения аллерген-специфической иммунотерапии на фоне анти-IgE терапии у ребенка с поллинозом. Российский педиатрический журнал. 2021; 24 (S): 41. [Nakonechnaya AD, Galimova AA. Opyt provedeniya allergen-spetsificheskoy immunoterapii na fone anti-IgE terapii u rebenka s pollinozom. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2021; 24 (S): 41. (In Russ.)]
36. Valdesoiro-Navarrete L, León ME, Rodríguez M, Indiveri M, Ayats R, Larramona H, González MG, de la Cruz ÒA, García MB. Combination therapy of specific aeroallergens immunotherapy and omalizumab, in children with severe asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2022; 50 (2): 1–6. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i2.469>.
37. Bozek A, Kozłowska R, Misiolek M, Ścierański W, Gawlik R. Omalizumab added to allergen immunotherapy increased the effect of therapy in patients with severe local allergic rhinitis. Hum Vaccin Immunother. 2022; 18 (6): 2097818. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2097818>.
38. Bożek A, Fischer A, Bogacz-Piaseczynska A, Canonica GW. Adding a biologic to allergen immunotherapy increases treatment efficacy. ERJ Open Res. 2023; 9 (2): 00639–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00639-2022>.
39. Bożek A, Rogala B, Miodonska M, Canonica GW. Progressive clinical effects of the combination omalizumab and HDM — allergen immunotherapy in asthma. J Asthma. 2024; 61 (6): 532–538. <https://doi.org/10.1080/02770903.2023.2293057>.
40. Bez C, Schubert R, Kopp M, Ersfeld Y, Rosewich M, Kuehr J, Kamin W, Berg AV, Wahu U, Zielen S. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 2004; 34 (7): 1079–1085. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01998.x>.
41. Klunker S, Saggar LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale TB, Durham SR, Francis JN. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. Immune Tolerance Network Group. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120 (3): 688–695. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.034>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Прилуцкий А. С. — разработка концепции, дизайна статьи, отбор работ, написание текста, редактирование текста.

Прилуцкая О. А. — сбор литературных данных по теме статьи, отбор работ, написание текста.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Aleksandr S. Prilutskiy — development of the concept and design of the article, selection of articles, writing and editing texts.

Olga A. Prilutskaia — collection of literary data on the topic of the article, selection of articles, text writing.