

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>

Обзорная статья



Безопасность применения омализумаба в лечении бронхиальной астмы среднетяжелой и тяжелой степени

К.О. Шнайдер¹, М.Л. Максимов^{1–3}, Б.К. Романов¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;² Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования, Москва, Российская Федерация;³ Казанская государственная медицинская академия — Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель обзора — анализ отечественных и зарубежных источников литературы, посвященных безопасности применения омализумаба в лечении бронхиальной астмы среднетяжелой и тяжелой степени. Омализумаб является одним из наиболее длительно используемых моноклональных антител и первым доступным вариантом лечения аллергической астмы тяжелого течения у пациентов в возрасте от 6 лет. Его эффективность и безопасность были установлены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, что привело к его окончательной регистрации более 15 лет назад. В большинстве случаев долгосрочное лечение омализумабом безопасно, оно не увеличивает риск развития нежелательных реакций. Однако с годами наблюдается тенденция к росту числа регистраций нежелательных явлений, связанных с применением омализумаба. При анализе литературы выявлено отсутствие данных долгосрочного клинического мониторинга (более 2 лет) не только у пациентов старше 18 лет, но и у детей. Долгосрочные нежелательные реакции при терапии омализумабом недостаточно изучены и требуют более детального анализа, несмотря на сообщения о наличии взаимосвязи между омализумабом и некоторыми нежелательными явлениями. Крайне мало сообщений о нежелательных реакциях при приеме омализумаба в Российской Федерации. Требуется дальнейшее изучение профиля безопасности омализумаба и отслеживание его отсроченных нежелательных реакций.

Ключевые слова: обзор; бронхиальная астма; омализумаб; бронхообструкция; нежелательные реакции; безопасность

Как цитировать:

Шнайдер К.О., Максимов М.Л., Романов Б.К. Безопасность применения омализумаба в лечении бронхиальной астмы среднетяжелой и тяжелой степени // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 1. С. 89–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>

Review article

Safety of omalizumab in the treatment of moderate-to-severe bronchial asthma

Ksenia O. Shnaider¹, Maksim L. Maksimov^{1–3}, Boris K. Romanov¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;³ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review aimed to analyze national and international literature on the safety of omalizumab in the treatment of moderate-to-severe bronchial asthma. Omalizumab is one of the longest-standing monoclonal antibodies and the first available treatment option for severe allergic asthma in patients aged ≥ 6 years. Several randomized controlled studies have established its efficiency and safety, leading to its final registration more than 15 years ago. In most cases, long-term treatment with omalizumab is safe without increasing the risk of adverse reactions. However, over the years, a growing trend has been observed in several registrations of adverse events associated with the use of omalizumab. A review of the literature revealed a lack of long-term clinical monitoring data (over 2 years) in both patients aged >18 years and children. Long-term adverse reactions during omalizumab therapy are insufficiently examined and require more detailed analysis, despite reports of an association between omalizumab and some adverse events. Moreover, extremely few cases of adverse reactions to omalizumab were reported in the Russian Federation. Thus, further investigations of the safety profile of omalizumab and monitoring of its delayed adverse reactions are required.

Keywords: review; bronchial asthma; omalizumab; recurrent wheezing; adverse reactions; safety

To cite this article:

Shnaider KO, Maksimov ML, Romanov BK. Safety of omalizumab in the treatment of moderate-to-severe bronchial asthma. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal). 2022;28(1):89–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>

Received: 22.01.2022

Accepted: 29.02.2022

Published: 15.03.2022

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, такие как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1]. Примерно 348 млн человек в мире страдают БА. В России распространенность БА среди взрослого населения составляет 6,9%, а среди детей — около 10% [2]. У детей в возрасте до 15 лет БА является третьей по значимости причиной госпитализации [3]. Показатель смертности от БА у детей составляет 2,5 на 1 млн пациентов, т. е. 185 человек [4]. Тенденция роста распространенности БА в мире сохраняется [5]. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует увеличение числа случаев БА до 400 млн к 2025 году [3]. Согласно другим данным, распространенность БА увеличивается примерно на 50% каждые 10 лет [6].

Существенный прорыв в подходах к диагностике и лечению БА в мире значительно снизил показатели смертности от данного заболевания. С 1999 по 2006 гг. смертность уменьшилась на 26,7%, но с 2006 года по настоящее время тенденция к снижению не отмечена [7, 8].

Особое внимание заслуживает тяжелая неконтролируемая БА. Тяжелая астма является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность к максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) уменьшаются [2]. При наличии дневных симптомов БА чаще 2 раз в неделю, ночных пробуждений, а также потребности в β_2 -агонистах короткого действия чаще чем 2 ингаляции в неделю, при высокой приверженности назначенной ежедневной базисной терапии высокими дозами ингаляционными ГКС или комбинированными препаратами у пациента диагностируют тяжелую персистирующую бронхиальную астму неконтролируемого течения [1]. По данным Европейского респираторного общества/Руководства Американского торакального общества (European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines), для достижения контроля над тяжелой БА требуются препараты, соответствующие 4-й или 5-й ступени по Global Initiative for Asthma (GINA), а именно высокие суточные дозы ингаляционных ГКС, длительно действующих β_2 -агонистов или антилейкотриеновых препаратов либо системных ГКС более 50% в году [9].

В некоторых случаях не удается получить контроль над заболеванием даже при наличии эффективных препаратов и современных руководств по принципам ведения пациентов с БА. Достижение контроля заболевания — основная цель лечения БА [1, 2, 10]. Именно поэтому в настоящий момент пациентам с подтвержденной БА тяжелого персистирующего течения, у которых невозможно добиться контроля над заболеванием, рекомендовано

назначение таргетной терапии — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [11, 12]. В Российской Федерации для лечения БА к использованию разрешены 5 ГИБП — омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, реслизумаб и дупилумаб. Омализумаб, меполизумаб и дупилумаб применяют для лечения БА в педиатрической практике [2]. Омализумаб является одним из наиболее длительно используемых ГИБП и первым доступным вариантом лечения аллергической астмы тяжелого течения у пациентов в возрасте от 6 лет [13–15].

Омализумаб — моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК. Механизм действия основан на связывании препарата с иммуноглобулином E (IgE) и предотвращении его взаимодействия с высокоаффинными мультимерными Fc ϵ RI рецепторами на клеточной поверхности, которые связывают Fc-фрагмент IgE. В результате происходит снижение уровня свободного IgE в сыворотке крови. При лечении омализумабом отмечается уменьшение количества Fc ϵ RI рецепторов на поверхности базофилов. Все это является показанием для его применения при лечении пациентов, больных атопической БА среднетяжелой и тяжелой степени [15]. Применение омализумаба в качестве таргетной анти-IgE-терапии было основано на многочисленных данных международных клинических исследований, результатах метаанализов и на клиническом опыте практикующих врачей различных специальностей [16]. Его эффективность и безопасность были установлены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, что привело к его окончательной регистрации более 15 лет назад [17]. По клиническим рекомендациям лечения БА в Российской Федерации, для назначения терапии омализумабом у пациентов должна быть зарегистрирована клинически значимая атопия с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений БА; уровень общего IgE в крови до начала биологической терапии 30–1500 МЕ/мл [2]. Как показали проведенные наблюдения, полного контроля или выраженного улучшения удается достичь у 75% больных. Эффект нарастает в большинстве случаев в первые 6 мес лечения и является стабильным, а в последующем приводит к снижению числа обострений, улучшению функции легких, снижению применения сверхвысоких доз ингаляционных ГКС [18–20]. Терапия омализумабом обеспечивает уменьшение числа амбулаторных посещений и госпитализаций в стационар [21].

В большинстве случаев долгосрочное лечение омализумабом безопасно, оно не увеличивает риск развития нежелательных реакций [22]. Однако хорошо спланированные исследования имеют временные ограничения и не дают возможности оценить отсроченные нежелательные реакции [23, 24]. С годами наблюдается тенденция к увеличению регистрации нежелательных реакций, связанных с применением омализумаба [25].

По опыту клинических исследований, наиболее частыми нежелательными явлениями при применении

омализумаба были реакции в месте инъекции (45%), вирусные инфекции (23%), инфекции верхних дыхательных путей (20%), синусит (16%), головная боль (15%) и фарингит (11%). Также пациенты жаловались на боль в верхнем отделе живота и повышение температуры тела [15].

Было проведено 9-летнее исследование с участием 59 пациентов, которые получали лечение омализумабом от 3 до 9 лет. У 6 пациентов выявлены такие побочные явления, как артралия/миалгия (3), крапивница и ангиодистрофия (1), метроррагия (1), рецидивирующий герпес (1), в результате чего им пришлось прекратить прием омализумаба. У 4 других пациентов отмечались легкие побочные эффекты, такие как ринит/конъюнктивит, реакции в месте инъекции, усталость, тромбоз, но они продолжили получать лечение, так как данные состояния разрешились с назначением дополнительной терапии [26].

В результате ретроспективного исследования с использованием данных из системы сообщений о нежелательных явлениях Adverse Event Reporting System database Управления по контролю за безопасностью пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) с января 2004 по сентябрь 2020 года было выявлено 1773 случая анафилаксии, связанной с применением омализумаба. Смерть наступила у 5 пациентов, 14 пациентов получили инвалидность. Количество зарегистрированных случаев анафилаксии увеличивается с каждым годом. Кроме того, текущее исследование показало, что пациенты женского пола более подвержены риску развития анафилаксии [27].

Еще 2 исследования [28, 29] показывают, что случаи анафилаксии после приема омализумаба чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. S. Bian и соавт. [28] провели анализ данных в системе сообщений о нежелательных явлениях Adverse Event Reporting System Управления по контролю за безопасностью пищевых продуктов и медикаментов США с января 2004 по март 2021 года и выявили 7784 случая анафилаксии, связанной с омализумабом. Случаи анафилаксии чаще регистрировали в последние 5 лет (66%), чем в предыдущие годы. Анафилактические явления чаще встречались у женщин (71 против 29%, $p < 0,01$), а на долю детей приходилось 7% всех сообщений. Большинство симптомов возникало в день начала приема препарата, доля анафилаксии была небольшой через 7 и более дней после начала приема препарата. Смертность от омализумаб-ассоциированной анафилаксии была низкой. P.L. Lieberman и соавт. [29] сообщают о 132 случаях анафилаксии, связанных с омализумабом. Демографические характеристики выявили преобладание женщин (84%) и средний возраст 40,5 (диапазон 9–86) лет. Госпитализация отмечена в 16 случаях (17%). В 2 (2%) случаях лечение не потребовалось, а в 11 (11%) случаях информация о лечении отсутствовала. Ни один случай анафилаксии не привел к летальному исходу.

Об анафилаксии у пациентов, получающих омализумаб, также сообщалось в ходе постмаркетин-

гового наблюдения, частота колебалась от 0,1 до 0,3% [30].

Объединенная рабочая группа по омализумабу для управления риском анафилаксии у пациентов, получавших омализумаб (The Omalizumab Joint Task Force for managing the risk of anaphylaxis in omalizumab-treated patients), рекомендовала в 2007 году, чтобы пациенты находились под наблюдением в течение 2 ч после первых 3 инъекций омализумаба и в течение 30 мин после каждой последующей инъекции [31]. Проведенные исследования [29, 30] свидетельствуют о том, что поздние реакции относительно редки, и ни один из рассмотренных случаев не произошел более чем через 24 ч. Тем не менее совокупные данные указывают на то, что большая часть реакций возникает в течение первых 3 доз, что позволяет предположить, что клиницисты могут сосредоточить свое внимание на начальных дозах омализумаба, особенно в первые 30–60 мин после введения дозы, а также у части пациентов, например, тех, у кого в анамнезе была анафилаксия. Было показано, что омализумаб, наиболее часто назначаемый биологический препарат для лечения астмы с более чем 15-летним опытом постмаркетинговой безопасности во всем мире, безопасен с соответствующим профилем риска и пользы и небольшим риском анафилаксии (от 0,1 до 0,3%), особенно у пациентов с предшествующей историей анафилаксии. Эта информация ценна для клиницистов, которые должны информировать пациентов о потенциальных преимуществах и возможных рисках лечения.

В результате исследования, посвященного риску возникновения анафилаксии при приеме омализумаба, было выявлено 124 случая анафилаксии (101 из 124 пациентов были женщины), 32% из них имели отсроченное появление симптомов более чем через 2 ч после введения дозы. Некоторые случаи также характеризовались затяжным прогрессированием с отдельными признаками и симптомами анафилаксии, проявляющимися в течение нескольких часов. Госпитализация потребовалась 19% пациентов [32].

В результате ретроспективного и описательного анализа спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при приеме омализумаба, направленных в систему фармаконадзора Португалии с момента выхода на рынок до октября 2018 года была зарегистрирована 391 нежелательная реакция при приеме омализумаба. Большинство пациентов были женского пола (75,6%) в возрасте от 18 до 64 лет. 71,7% сообщений о применении омализумаба были серьезными (2 случая анафилаксии, 12 случаев злокачественных новообразований и 2 аборта) [25].

В зарубежных англоязычных статьях сообщалось о нескольких случаях омализумаб-ассоциированного эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), который ранее назывался синдромом Черджа–Стросса. Это редкий некротизирующий системный васкулит средних и мелких кровеносных сосудов, характеризующийся астмой, эозинофилией и воспалением эозинофильной или гранулематозной

ткани. Среднее время от начала лечения омализумабом до постановки диагноза заболевания составило 73 нед [33]. Первый случай синдрома Черджа–Стросса у пациента, проходящего анти-IgE-терапию (омализумаб), был опубликован в сентябре 2006 года [34]. E. Bargagli и соавт. [35] сообщили о втором случае развития ЭГПА у 45-летнего мужчины через полгода после начала лечения омализумабом, что потребовало отмены препарата.

Y. Yamaki и соавт. [36] опубликовали клинический случай развития ЭГПА у пациентки 12 лет после нескольких месяцев приема омализумаба. S. Elhadari и соавт. [37] сообщили о развитии транзиторного эозинофильного гранулематоза с полиангиоподобным васкулитом во время терапии омализумабом у пациентки 67 лет. Пациентка принимала омализумаб на протяжении 3 лет, а после отмены препарата ее состояние улучшилось. Через 4 мес после отмены препарата лабораторные показатели пришли в норму, и состояние стабилизировалось. L.N. Carson и соавт. [38] описали случай ЭГПА, который развился через 3 мес после начала терапии омализумабом при неизменной дозе поддерживающей кортикостероидной терапии. M. Bekcibasi и соавт. [39] сделали вывод, что синдром Черджа–Стросса развился у 31-летнего пациента после начала применения омализумаба и отмены ГКС. Авторы рассмотрели 2 основные гипотезы. Во-первых, омализумаб играет прямую причинную роль в развитии данного побочного явления, хотя его механизм еще предстоит выяснить. Во-вторых, синдром Черджа–Стросса проявился после прекращения терапии кортикостероидами. M.T. Lau и соавт. [40] также сообщают о пациентке 36 лет, которой был поставлен диагноз ЭГПА после начала лечения омализумабом и снижения дозы ГКС. Терапия омализумабом была прекращена. Также еще ряд статей указывают на взаимосвязь между приемом омализумаба и началом развития ЭГПА [41–46].

S. Borekci и соавт. [47] сообщили о необычном случае позднего и одновременного возникновения ЭГПА и опухоли головного мозга после почти 7 лет применения омализумаба у 75-летней пациентки. ЭГПА развился после 81 мес лечения омализумабом, а опухоль головного мозга — через 87 мес. По сравнению с предыдущими сообщениями о возможной связи между применением омализумаба и этими расстройствами данный случай представляет собой самый длительный интервал времени, задокументированный между началом лечения омализумабом и появлением этих состояний. Было выдвинуто 2 основных гипотезы, объясняющие возможную взаимосвязь между анти-IgE-терапией и развитием ЭГПА. Первая — это прямое влияние омализумаба на запуск ЭГПА, а вторая гипотеза указывает на появление признаков и симптомов ЭГПА после устранения их подавления ингаляционными или системными ГКС при переходе на омализумаб. Но M.F. Spina и соавт. [48] сообщили о пациенте, у которого ЭГПА развился после 16 мес лечения омализумабом без снижения дозы пероральных ГКС. Кроме того,

X. Pue'chal и соавт. [49] сообщили о пациенте, у которого ЭГПА развился во время лечения омализумабом, при этом до начала анти-IgE-терапии ГКС не применялись. Это может свидетельствовать о долгосрочных эффектах омализумаба и относится к вопросу, поставленному M. Soler и соавт. [50]: «Как долго должно продолжаться лечение омализумабом?». Кроме того, существует мало данных для принятия решения о продолжении/прекращении лечения омализумабом у пациентов с развитием ЭГПА, несмотря на несколько сообщений, свидетельствующих об отсутствии влияния омализумаба на активность заболевания [51, 52].

Другой областью исследований является потенциальная взаимосвязь между лечением омализумаба и возникновением злокачественных новообразований. D. Mota и соавт. [53] провели анализ базы данных Всемирной организации здравоохранения по фармаконадзору VigiBase для омализумаба. Случаи были определены как побочные лекарственные реакции, зарегистрированные в период с 2000 по 2020 год. В общей сложности в 1380 сообщениях упоминались новообразования, связанные с омализумабом: 232 случая рака молочной железы, 85 случаев рака легких, 57 случаев рака предстательной железы, 46 случаев рака толстой кишки, 45 случаев злокачественной меланомы и др. Вывод о том, что омализумаб увеличивает риск развития рака, имеет большое значение, но его следует интерпретировать с осторожностью.

Постмаркетинговое обсервационное когортное исследование продемонстрировало более высокую частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в группе пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с группой, не получавшей данный препарат. Различия степени тяжести астмы между когортами, вероятно, способствовали этому дисбалансу, но нельзя исключать некоторого увеличения риска [54].

При анализе литературы выявлено отсутствие данных долгосрочного клинического мониторинга (более 2 лет) не только пациентов старше 18 лет, но и детей. Долгосрочные нежелательные реакции при терапии омализумабом недостаточно изучены и требуют более детального анализа, несмотря на сообщения о наличии взаимосвязи между омализумабом и некоторыми нежелательными явлениями. Крайне мало сообщений о нежелательных реакциях при приеме омализумаба в Российской Федерации. Требуется дальнейшее изучение профиля безопасности омализумаба и отслеживание его отсроченных нежелательных реакций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: К.О. Шнайдер — идея работы, написание статьи; М.Л. Максимов — идея

работы, экспертный анализ данных и их обсуждение; Б.К. Романов — экспертный анализ данных и их обсуждение.

Author's contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *K.O. Schneider*, conception and text writing; *M.L. Maksimov*, conception, expert data analysis, and discussion; *B.K. Romanov*, expert data analysis and discussion.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [дата обращения: 10.05.2022]. Доступ по ссылке: www.ginasthma.org
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Бронхиальная астма. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf. Дата обращения: 10.05.2022.
3. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 6. С. 554–559. doi: 10/15690/pf.v13i6.1668
4. Cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, Asthma Data. [дата обращения: 10.05.2022]. Доступ по ссылке: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
5. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action // World Allergy Organ J. 2014. Vol. 7, N 1. P. 12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12
6. Tsai M.-K., Lin Y.-C., Huang M.-Y., et al. The effects of asthma medications on reactive oxygen species production in human monocytes // J Asthma. 2017. Vol. 55, N 4. P. 345–353. doi: 10.1080/02770903.2017.1339798
7. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline // Eur Respir J. 2020. Vol. 55, N 1. doi: 10.1183/13993003.00588-2019
8. Мицкевич С.Э., Федоров И.А., Чупрынина А.И., Рыбакова О.Г. Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей // Доктор.Ру. 2020; Т. 19, № 3. С. 53–56. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-53-56
9. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // Eur Respir J. 2013. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
10. Abraham I., Alhossan A., Lee C.S., et al. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review // Allergy. 2016. Vol. 71, N 5. P. 593–610. doi: 10.1111/all.12815
11. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. Режим доступа: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/brast.pdf>. Дата обращения: 10.05.2022.
12. Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Емельянов А.В. и др. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой атопической бронхиальной астме в России (согласи-
- тельный документ) // Российский аллергологический журнал. 2014. № 4. С. 26–27.
13. Darveaux J., Busse W.W. Biologics in Asthma—The Next Step Toward Personalized Treatment // J Allergy Clin Immunol Pract. 2015. Vol. 3, N 2. P. 152–160. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.014
14. Licari A., Marseglia A., Caimmi S., et al. Omalizumab in Children // Paediatr Drugs. 2014. Vol. 16, N 6. P. 491–502. doi: 10.1007/s40272-014-0107-z
15. Grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Инструкция по применению препарата омализумаб. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Дата обращения: 10.05.2022.
16. Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний // Медицинский совет. 2019. № 15. С. 38–49. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-38-49
17. Licari A., Manti S., Castagnoli R., et al. Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives // Paediatr Drugs. 2019. Vol. 21, N 4. P. 215–237. doi: 10.1007/s40272-019-00345-7
18. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T., et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma // Allergol Int. 2017. Vol. 66, N 1. P. 106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004
19. Simpson C.R., Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients // J R Soc Med. 2010. Vol. 103, N 3. P. 98–106. doi: 10.1258/jrsm.2009.090348
20. Noop A., Johansson S.G., Adedoyin J. et al. After 6 years with Xolair; 3-year withdrawal follow-up // Allergy. 2010. № 1. С. 156–160. doi: doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x
21. Niven R.M., Saralaya D., Chaudhuri R., et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study) // BMJ Open. 2016. Vol. 6, N 8. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857
22. Стрельцов Е.А., Демидов В.А., Цой Л.В., и др. Безопасность и эффективность применения омализумаба при бронхиальной астме // Медицинский вестник Юга России 2019. Т. 10, № 2. Р. 6–12. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12
23. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А., и др. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра // Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15, № 2. С. 149–158. doi: 10.15690/pf.v15i2.1877
24. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е издание дополненное. Москва: Атмосфера, 2013.
25. Sousa J., Taborda-Barata L., Monteiro C. Biological therapy-associated adverse reactions in asthma: analysis of reporting to the

- Portuguese pharmacovigilance system // *Expert Opin Drug Safe*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 99–106. doi: 10.1080/14740338.2020.1686481
26. Di Bona D., Fiorino I., Taurino M., et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study // *Respir Med*. 2017. Vol. 130, N. P. 55–60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013
27. Li L., Wang Z., Cui L., et al. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab // *Clin Transl Allergy*. 2021. Vol. 11, N 4. doi: 10.1002/ctt2.12038
28. Bian S., Zhang P., Li L., et al. Anaphylaxis Associated With Allergen Specific Immunotherapy, Omalizumab, and Dupilumab: A Real World Study Based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12, N P. doi: 10.3389/fphar.2021.767999
29. Lieberman P.L., Jones I., Rajwanshi R., et al. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 6. P. 1734–1736.e1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.013
30. Harrison R.G., MacRae M., Karsh J., et al. Anaphylaxis and serum sickness in patients receiving omalizumab: reviewing the data in light of clinical experience // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015. Vol. 115, N 1. P. 77–78. doi: 10.1016/j.anai.2015.04.014
31. Lieberman P.L., Umetsu D.T., Carrigan G.J., Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 3. P. 913–915.e912. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.030
32. Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E., Chowdhury B.A. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 6. P. 1378–1381. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.022
33. Nazir S., Tachamo N., Fareedy S.B., et al. Omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. Vol. 118, N 3. P. 372–374.e371. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.003
34. Winchester D.E., Jacob A., Murphy T. Omalizumab for Asthma // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355, N 12. P. 1281–1282. doi: 10.1056/NEJMc061914
35. Bargagli E., Rottoli P. Omalizumab Treatment Associated with Churg–Strauss Vasculitis // *Int Arch Allergy Immunol*. 2008. Vol. 145, N 3. P. 268–268. doi: 10.1159/000109296
36. Yamaki Y., Hayashi D., Honda K., et al. A case of omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *Pediatr Int*. 2021. Vol. 63, N 9. P. 1119–1121. doi: 10.1111/ped.14540
37. Elhadari S., Hammad M. Transient eosinophilic granulomatosis with polyangiitis-like vasculitis during omalizumab therapy: a case report // *Open Access Rheumatol*. 2020. Vol. 12, N. P. 127–131. doi: 10.2147/oarr.r.s259746
38. Carson L.N., Pradhan A., Subramanian D. Omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: cause or coincidence? // *BMJ Case Rep*. 2021. Vol. 14, N 7. P. doi: 10.1136/bcr-2020-240078
39. Bekcibasi M., Barutcu S., Celen M.K., et al. Churg–Strauss syndrome occurring during omalizumab treatment // *Eur J Rheumatol*. 2015. Vol. 2, N 3. P. 129–130. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0086
40. Lau E.M.T., Cooper W., Bye P.T., Yan K. Difficult asthma and Churg–Strauss-like syndrome: A cautionary tale // *Respirology*. 2011. Vol. 16, N 1. P. 180–181. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01884.x
41. Szwarc D., Veillon F., Moser T., et al. Syndrome de Churg et Strauss sous omalizumab: une manifestation viscérale exceptionnelle // *J Radiol*. 2009. Vol. 90, N 11. P. 1737–1739. doi: 10.1016/s0221-0363(09)73273-1
42. Cazzola M., Mura M., Segreti A., et al. Eosinophilic pneumonia in an asthmatic patient treated with omalizumab therapy: forme-frustrée de Churg–Strauss syndrome? // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 9. P. 1389–1390. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02061.x
43. Wechsler M.E., Wong D.A., Miller M.K., Lawrence-Miyasaki L. Churg–Strauss Syndrome in Patients Treated With Omalizumab // *Chest*. 2009. Vol. 136, N 2. P. 507–518. doi: 10.1378/chest.08-2990
44. Puéchal X., Rivereau P., Vinchon F. Churg–Strauss syndrome associated with omalizumab // *Eur J Intern Med*. 2008. Vol. 19, N 5. P. 364–366. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.001
45. Bargagli E., Madioni C., Olivieri C., et al. Churg–Strauss Vasculitis in a Patient Treated with Omalizumab // *J Asthma*. 2009. Vol. 45, N 2. P. 115–116. doi: 10.1080/02770900701767704
46. Ruppert A.-M., Averous G., Stanciu D., et al. Development of Churg–Strauss syndrome with controlled asthma during omalizumab treatment // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 1. P. 253–254. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.040
47. Borekci S., Aydin O., Hatemi G., Gemicioglu B. Development of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) and brain tumor in a patient after more than 7 years of omalizumab use: A case report // *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 134–137. doi: 10.1177/0394632015572567
48. Spina M.F., Miadonna A. Role of omalizumab and steroids in Churg–Strauss syndrome // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 3. P. 600–601. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.023
49. Puéchal X., Rivereau P., Vinchon F. Churg–Strauss syndrome associated with omalizumab // *Eur J Intern Med*. 2008. Vol. 19, N 5. P. 364–366. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.001
50. Solèr M. Omalizumab for Severe Allergic Asthma: 7 Years and Open Questions // *Respiration*. 2014. Vol. 88, N 2. P. 158–161. doi: 10.1159/000360771
51. Canzian A., Venhoff N., Urban M.L., et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study // *Arthritis Rheumatol*. 2021. Vol. 73, N 3. P. 498–503. doi: 10.1002/art.41534
52. Basta F., Mazzuca C., Nucera E., Schiavino D. et al. Omalizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: friend or foe? A systematic literature reviews // *Clin Exp Rheumatol*. 2020. Vol. 38, N 124. P. 214–220.
53. Mota D., Rama T.A., Severo M., Moreira A. Potential cancer risk with omalizumab? A disproportionality analysis of the WHO’s Vigibase pharmacovigilance database // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 10. P. 3209–3211. doi: 10.1111/all.15008
54. Iribarren C., Rothman K.J., Bradley M.S., et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 5. P. 1678–1680. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.953

REFERENCES

1. Ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [cited 2022 May 10]. Available from: www.ginasthma.org
2. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii: Bronkhial'naya astma. Available from: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf. Accessed: 10.05.2022.
3. Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(6):554–559. doi: 10.15690/pf.v13i6.1668. (In Russ).
4. Cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm [Internet]Centers for Disease Control and Prevention, Asthma Data. [cited 2022 May 10]. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
5. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization Journal*. 2014;7(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12
6. Tsai M-K, Lin Y-C, Huang M-Y, et al. The effects of asthma medications on reactive oxygen species production in human monocytes. *J Asthma*. 2017;55(4):345–353. doi: 10.1080/02770903.2017.1339798
7. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1). doi: 10.1183/13993003.00588-2019
8. Mitskevich SE, Fedorov IA, Chuprynikina AI, Rybakova OG. Use of Omalizumab in Management of Severe Uncontrolled Bronchial Asthma in Children. *Doctor.Ru*. 2020;19(3):53–56. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-53-56
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
10. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, et al. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. 2016;71(5):593–610. doi: 10.1111/all.12815
11. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi. Available from: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/brast.pdf>. Accessed: May 10, 2022. (In Russ).
12. Il'ina NI, Namazova-Baranova LS, Emel'yanov AV et al. Algoritm naznacheniya immunobiologicheskikh preparatov pri tyazheloi atopicheskoi bronkhial'noi astme v Rossii (soglasitel'nyi dokument). *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2014. (4):26–27. (In Russ).
13. Darveaux J, Busse WW. Biologics in Asthma—The Next Step Toward Personalized Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):152–160. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.014
14. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in Children. *Paediatr Drugs*. 2014;16(6):491–502. doi: 10.1007/s40272-014-0107-z
15. Grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Instruktsiya po primeneniyu preparata omalizumab. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed: May 10, 2022. (In Russ).
16. Kurbacheva OM, Galitskaya MA. The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases. *Medical Council*. 2019(15):38–49. doi: 10.21518/2079-701x-2019-15-38-49
17. Licari A, Manti S, Castagnoli R, et al. Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Paediatr Drugs*. 2019;21(4):215–237. doi: 10.1007/s40272-019-00345-7
18. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int*. 2017;66(1):106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004
19. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med*. 2010;103(3):98–106. doi: 10.1258/jrsm.2009.090348
20. Noop A, Johansson SG, Adedoyin J, et al. After 6 years with Xolair; 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010;(1):156–160. doi: doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x
21. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8). doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857
22. Strel'tsov EA, Demidov VS, Tsoy LV, et al. Safety and efficiency of using Omalizumab in bronchial asthma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):6–12. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12
23. Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Dobrynina EA, et al. The Long-Term Omalizumab Therapy in Children with Severe Persistent Uncontrolled Asthma: Evaluation of the Outcomes According to the Data of the Hospital Patient Registry. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):149–158. doi: 10.15690/pf.v15i2.1877
24. Melikhov OG. Klinicheskie issledovaniya. 3-e izdanie dopolnennoe. Moscow: Atmosfera; 2013.
25. Sousa J, Taborda-Barata L, Monteiro C. Biological therapy-associated adverse reactions in asthma: analysis of reporting to the Portuguese pharmacovigilance system. *Expert Opin Drug Safe*. 2019;19(1):99–106. doi: 10.1080/14740338.2020.1686481
26. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55–60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013
27. Li L, Wang Z, Cui L, et al. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4). doi: 10.1002/ctlt2.12038
28. Bian S, Zhang P, Li L, et al. Anaphylaxis Associated With Allergen Specific Immunotherapy, Omalizumab, and Dupilumab: A Real World Study Based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Front Pharmacol*. 2021;12. doi: 10.3389/fphar.2021.767999
29. Lieberman PL, Jones I, Rajwanshi R, et al. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1734–1736.e1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.013
30. Harrison RG, MacRae M, Karsh J, et al. Anaphylaxis and serum sickness in patients receiving omalizumab: reviewing the data in light of clinical experience. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;115(1):77–78. doi: 10.1016/j.anai.2015.04.014
31. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):913–915.e912. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.030

32. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1378–1381. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.022
33. Nazir S, Tachamo N, Fareedy SB, et al. Omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;118(3):372–374.e371. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.003.
34. Winchester DE, Jacob A, Murphy T. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1281–1282. doi: 10.1056/NEJMc061914
35. Bargagli E, Rottoli P. Omalizumab Treatment Associated with Churg-Strauss Vasculitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;145(3):268–268. doi: 10.1159/000109296
36. Yamaki Y, Hayashi D, Honda K, et al. A case of omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Int.* 2021;63(9):1119–1121. doi: 10.1111/ped.14540
37. Elhadari S, Hammad M. Transient eosinophilic granulomatosis with polyangiitis-like vasculitis during omalizumab therapy: a case report. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:127–131. doi: 10.2147/oarr.s259746
38. Carson LN, Pradhan A, Subramanian D. Omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: cause or coincidence? *BMJ Case Rep.* 2021;14(7). doi: 10.1136/bcr-2020-240078
39. Bekcibasi M, Barutcu S, Celen MK, et al. Churg-Strauss syndrome occurring during omalizumab treatment. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(3):129–130. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0086
40. Lau EMT, Cooper W, Bye PT, Yan K. Difficult asthma and Churg-Strauss-like syndrome: A cautionary tale. *Respirology.* 2011;16(1):180–181. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01884.x
41. Szwarc D, Veillon F, Moser T, et al. Syndrome de Churg et Strauss sous omalizumab : une manifestation viscérale exceptionnelle. *J Radiol.* 2009;90(11):1737–1739. doi: 10.1016/s0221-0363(09)73273-1
42. Cazzola M, Mura M, Segreti A, et al. Eosinophilic pneumonia in an asthmatic patient treated with omalizumab therapy: forme-fruste de Churg-Strauss syndrome? *Allergy.* 2009;64(9):1389–1390. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02061.x
43. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss Syndrome in Patients Treated With Omalizumab. *Chest.* 2009;136(2):507–518. doi: 10.1378/chest.08-2990
44. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg–Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med.* 2008;19(5):364–366. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.001
45. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, et al. Churg-Strauss Vasculitis in a Patient Treated with Omalizumab. *J Asthma.* 2009;45(2):115–116. doi: 10.1080/02770900701767704
46. Ruppert A-M, Averous G, Stanciu D, et al. Development of Churg-Strauss syndrome with controlled asthma during omalizumab treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):253–254. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.040
47. Borekci S, Aydin O, Hatemi G, Gemicioglu B. Development of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) and brain tumor in a patient after more than 7 years of omalizumab use: A case report. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015;28(1):134–137. doi: 10.1177/0394632015572567
48. Spina MF, Miadonna A. Role of omalizumab and steroids in Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):600–601. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.023.
49. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg–Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med.* 2008;19(5):364–366. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.001
50. Solèr M. Omalizumab for Severe Allergic Asthma: 7 Years and Open Questions. *Respiration.* 2014;88(2):158–161. doi: 10.1159/000360771
51. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):498–503. doi: 10.1002/art.41534
52. Basta F, Mazzuca C, Nucera E, et al. Omalizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: friend or foe? A systematic literature reviews. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(124):214–220
53. Mota D, Rama TA, Severo M, Moreira A. Potential cancer risk with omalizumab? A disproportionality analysis of the WHO's Vigibase pharmacovigilance database. *Allergy.* 2021;76(10):3209–3211. doi: 10.1111/all.15008
54. Iribarren C, Rothman KJ, Bradley MS, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1678–1680. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.953

ОБ АВТОРАХ

*Шнайдер Ксения Олеговна,

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0630-4238>,
e-mail: ks.shnaider@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>,
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Романов Борис Константинович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>,
e-mail: bkr@ya.ru

AUTHORS INFO

*Ksenia O. Shnaider;

address: 1A Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0630-4238>,
e-mail: ks.shnaider@mail.ru

Maksim L. Maksimov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>,
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Boris K. Romanov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>,
e-mail: bkr@ya.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author