

Р А Ж | Российский Аллергологический Журнал

ISSN 1810-8830 (Print)
ISSN 2686-682X (Online)

Том 21 | №2 | 2024

НАМ 20 ЛЕТ



РААКИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ



ФНЦИНСТИТУТ
ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1983 ГОДУ



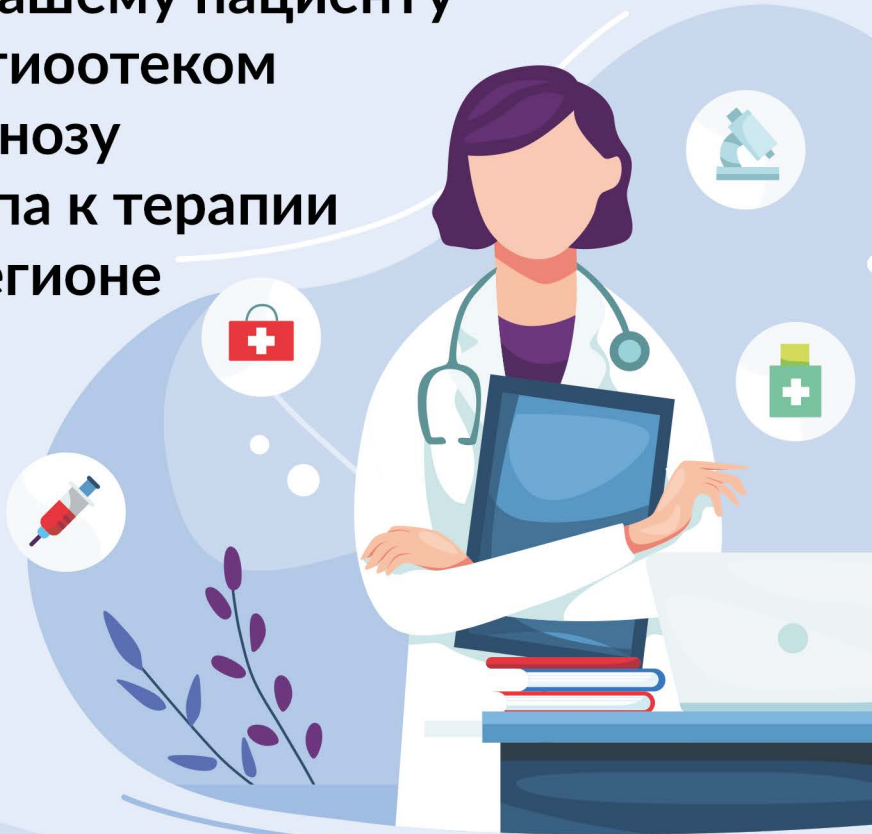
Фармарус Принт Медиа



Узнайте, как помочь вашему пациенту с наследственным ангиоотексом сократить путь к диагнозу и обеспечению доступа к терапии конкретно в вашем регионе



е-Компас



В чем преимущества «е-Компаса»?



Первый и единственный инструмент компании Такеда, который содержит исчерпывающую информацию о доступе к терапии и поддержке пациента на региональном уровне



Универсальный маршрутизатор на всем пути от диагностики до финансирования инновационной терапии как для пациентов, так и для врачей



Удобный консолидатор научной информации для принятия взвешенного решения по выбору и адаптации тактики лечения

Для специалистов здравоохранения. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.

VV-MEDMAT-105216, май 2024

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: + 7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru



УЧРЕДИТЕЛИ

- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
- ООО «Фармарус Принт Медиа»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Фармарус Принт Медиа»
Адрес: 117246, Москва, Научный проезд,
д. 8, стр. 7, 3-й этаж, помещ. 6
E-mail: efedks@gmail.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией
Елена Андреевна Филиппова
E-mail: info@rusalljournal.ru
Тел: +7 (965) 012 70 72
Адрес: 117342, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 69, оф. 1013

ПОДПИСКА

- www.rusalljournal.ru
- www.ural-press.ru
- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

РЕКЛАМА, РЕПРИНТЫ

Елена Уколова
Тел.: +7 (903) 551 46 97
E-mail: e.ukolova@pharmaruspm.ru

ИНДЕКСАЦИЯ

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- РИНЦ
- Ulrich's International Periodicals Directory
- NLM Catalog
- Google Scholar
- ВИНИТИ
- WorldCat

ВАК

- 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки)
- 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)
- 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве
«Фармарус Принт Медиа».
Литературный редактор: М.Н. Шошина
Корректор: М.Н. Шошина
Вёрстка: Л.А. Минченко
Обложка: Т.М. Абдулло

Сдано в набор 25.05.2024.
Подписано в печать 07.06.2024.
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.
Тираж 5000 экз. Заказ № XXXX

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС 77 - 42773

© ООО «Фармарус Принт Медиа», 2024

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 21 | Выпуск 2 | 2024

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-3556-969X

Заместитель главного редактора

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3358-5087

Научные редакторы

Гущин Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-4465-6509

Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3250-0694

Редакционная коллегия

Agache Ioana Octavia, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Брашов, Румыния); ORCID: 0000-0001-7994-364X
Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., проф. (Саратов, Россия); ORCID: 0000-0002-7691-4584
Бакулев Андрей Леонидович, д.м.н., проф. (Саратов, Россия); ORCID: 0000-0002-1450-4942
Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., проф. (Екатеринбург, Россия); ORCID: 0000-0003-2485-2243
Вишнева Елена Александровна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-7398-0562
Гариб Виктория Фирузовна, д.м.н., проф. (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0003-3855-217X
Данилычева Инна Владимировна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-8279-2173
Edwards Michael Robert, MD, PhD, professor (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-6837-0532
Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-4609-2591
Жестков Александр Викторович, д.м.н., проф. (Самара, Россия); ORCID: 0000-0002-3960-830X
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4200-4598
Испаева Жанат Бахитовна, д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан); ORCID: 0000-0003-3640-9863
Ищенко Оксана Владимировна, д.м.н., доцент (Витебск, Белоруссия); ORCID: 0000-0001-8755-7482
Калюжин Олег Витальевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3628-2436
Караулов Александр Викторович, д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1930-5424
Ковзель Елена Фёдоровна, д.м.н. (Астана, Казахстан); SCOPUS Author ID: 35275267200
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., доцент (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-5044-5265
Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-1508-0640
Латышева Елена Александровна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1606-205X
Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент (Екатеринбург, Россия); ORCID: 0000-0002-0716-3529
Львов Андрей Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-9652-6856
Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., проф. (Смоленск, Россия); ORCID: 0000-0002-7806-9484
Мигачёва Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент (Самара, Россия); ORCID: 0000-0003-0941-9871
Munblit Daniel, MD, PhD, Dr. Sci (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-9652-6856
Muraro Maria Antonella, MD, PhD (Пауда, Италия); SCOPUS Author ID: 35611705000
Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-2252-8570
Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-3162-2510
Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия); ORCID: 0000-0002-7571-5460
Пампура Александр Николаевич, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-5039-8473
Просекова Елена Викторовна, д.м.н., проф. (Владивосток, Россия); ORCID: 0000-0001-6632-9800
Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-6733-0958
Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1149-7927
Скороходкина Олеся Валерьевна, д.м.н., проф. (Казань, Россия); ORCID: 0000-0001-5793-5753
Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-7876-6258
Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3261-6718
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф. (Уфа, Россия); ORCID: 0000-0002-9001-1437
Хаитов Муса Рахимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640
Чулюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия); ORCID: 0000-0001-6407-6117
Шогенова Мадина Суфьяновна, д.м.н. (Нальчик, Россия); ORCID: 0000-0001-8234-6977
Shamji Mohamed H., MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0003-3425-3463
Valenta Rudolf, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0001-5944-3365

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://www.rusalljournal.ru>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

FOUNDERS

- Russian Association of allergologists and clinical immunologists
- National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia
- Pharmarus Print Media

PUBLISHER

Pharmarus Print Media

Address: 117246, Moscow, Nauchnyi proyezd, 8 bld 7, 3rd floor, office 6

E-mail: efedks@gmail.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor Elena A. Philippova

E-mail: info@rusalljournal.ru

Phone: +7 (965) 012 70 72

Address: 117342, Moscow,

Profsoyuznaya street, 69 office 1013

SUBSCRIPTION

www.rusalljournal.ru

ADVERTICEMENT

Elena Ukolova

Phone: +7 (903) 551 46 97

E-mail: e.ukolova@pharmaruspm.ru

INDEXATION

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- Ulrich's International Periodicals Directory
- NLM Catalog
- Google Scholar
- WorldCat

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

AUTHORS GUIDELINES

<https://rusalljournal.ru/raj/about/submissions#authorGuidelines>

TYPESET

complete in Pharmarus Print Media

Copyeditor: *M.N. Shoshina*

Proofreader: *M.N. Shoshina*

Layout editor: *L.A. Minchenko*

Cover: *T.M. Abdullo*

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Russian Journal of Allergy

Volume 21 | Issue 2 | 2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

Editor-in-Chief

Natalia I. Ilina, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-3556-969X

Deputy Editor-in-Chief

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3358-5087

Science Editors

Igor' S. Gushchin, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-4465-6509

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3250-0694

Editorial Board

Ioana O. Agache, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Brashov, Romania); ORCID: 0000-0001-7994-364X

Natalia G. Astafeva, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Saratov, Russia); ORCID: 0000-0002-7691-4584

Andrey L. Bakulev, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Saratov, Russia); ORCID: 0000-0002-1450-4942

Evgeniy K. Beltyukov, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Ekaterinburg, Russia); ORCID: 0000-0003-2485-2243

Elena A. Vishneva, MD, Dr. Sci (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-7398-0562

Viktoriia F. Garib, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Vienna, Austria); ORCID: 0000-0003-3855-217X

Inna V. Danilycheva, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-8279-2173

Michael Robert Edwards, MD, PhD, Professor (London, UK); ORCID: 0000-0001-6837-0532

Olga G. Elisytina, MD, Dr. Sci (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-4609-2591

Aleksandr V. Zhestkov, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Samara, Russia); ORCID: 0000-0002-3960-830X

Irina N. Zakharova, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-4200-4598

Zhanat B. Ispaeva, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Almaty, Kazakhstan); ORCID: 0000-0003-3640-9863

Oksana V. Ishchenko, MD, Dr. Sci (Med.), assist. prof. (Vitebsk, Belorussia); ORCID: 0000-0001-8755-7482

Oleg V. Kalyuzhin, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-3628-2436

Aleksandr V. Karaulov, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-1930-5424

Elena F. Kovzel, MD, Dr. Sci (Med.) (Astana, Kazakhstan); SCOPUS Author ID: 35275267200

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci (Med.), assist. prof. (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-5044-5265

Tatyana V. Latysheva, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-1508-0640

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-1606-205X

Tatiana S. Lepeshkova, MD, Cand. Sci (Med.), assist. prof. (Ekaterinburg, Russia); ORCID: 0000-0002-0716-3529

Andrey N. Lvov, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-3875-4030

Raisa Y. Meshkova, MD, Dr. Sci (Med.) (Smolensk, Russia); ORCID: 0000-0002-7806-9484

Natalia B. Migacheva, MD, Dr. Sci (Med.), assist. prof. (Samara, Russia); ORCID: 0000-0003-0941-9871

Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-2252-8570

Munblit Daniel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.) (London, UK); ORCID: 0000-0001-9652-6856

Maria Antonella Muraro, MD, PhD (Pauda, Italy); SCOPUS Author ID: 35611705000

Natalya M. Nenasheva, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-3162-2510

Gennadiy A. Novik, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Saint-Peterburg, Russia); ORCID: 0000-0002-7571-5460

Aleksandr N. Pampura, MD, Dr. Sci (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-5039-8473

Elena V. Prosekova, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Vladivostok, Russia); ORCID: 0000-0001-6632-9800

Olga Y. Rebrova, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-6733-0958

Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-1149-7927

Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Kazan, Russia); ORCID: 0000-0001-5793-5753

Yury S. Smolkin, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-7876-6258

Olga B. Tamrazova, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-3261-6718

Rezeda M. Fayzullina, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Ufa, Russia); ORCID: 0000-0002-9001-1437

Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-4961-9640

Ella V. Churyukina, MD, Cand. Sci (Med.), assist. prof. (Rostov on Don, Russia); ORCID: 0000-0001-6407-6117

Madina S. Shogenova, MD, Cand. Sci. (Med.) (Nalchik, Russia); ORCID: 0000-0001-8234-6977

Mohamed H. Shamji, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.) (London, UK); ORCID: 0000-0003-3425-3463

Rudolf Valenta, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Vienna, Austria); ORCID: 0000-0001-5944-3365

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://www.rusalljournal.ru>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

-  Т.Н. Мясникова, Т.В. Некрасова, Т.С. Романова, В.В. Смирнов, Т.В. Латышева
Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиоотёка, анафилаксии191
-  А.Н. Пампура, Н.В. Есакова, С.Б. Зимин, Е.И. Ковтун, Я.О. Кара, Е.С. Бусова, З.С. Бжекишева, М.Е. Леонтьева, И.П. Витковская, В.В. Горев
Причины и клинические симптомы анафилактических реакций у детей: внедрение в клиническую практику первого в Российской Федерации Педиатрического Московского регистра анафилаксии203
-  А.А. Роппельт, У.А. Маркина, Е.Н. Бобрикова, Т.С. Круглова, О.А. Мухина, М.С. Лебедкина, Г.В. Андренова, А.А. Чернов, Е.И. Алексеева, А.В. Караулов, М.А. Лысенко, Д.С. Фомина
Течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с врождёнными дефектами иммунитета216
-  Д.А. Волкова, Г.Р. Бикчантаева, А.В. Лунцов, О.А. Барейчева, Н.Н. Умарова, О.В. Скороходкина
Особенности формирования ранней иммунологической толерантности у пациентов с аллергическим ринитом при проведении иммунотерапии аллергенами230
- Н.Н. Потекаев, Г.П. Терещенко, А.Н. Пампура, А.Г. Гаджигорова, О.В. Жукова, А.Н. Савастенко
Особенности сенсibilизации у пациентов с гнездной алопецией, ассоциированной с atopическими заболеваниями243

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОТЧЁТЫ

- Е.В. Проскурина, Н.В. Морозова, К.А. Кокушкин
Опыт применения ланаделумаба для долгосрочной профилактики атак при наследственном ангиоотёке у пациентов Московской области254

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

-  Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина, Н.И. Ильина
Роль тирозинкиназы Брутона в патогенезе хронической спонтанной крапивницы и перспективы применения новых лекарственных препаратов265
- М.А. Шикина, Н.Е. Чапова, Д.Д. Кузнецова, Ю.В. Жернов, А.В. Захарова, М.М. Кожевникова, П.В. Пронина, К.В. Моисеев, Т.Р. Самигуллин
Роль селена в работе компонентов иммунной системы и возникновении аллергии: контент-анализ современной литературы283
-  А.П. Мелентьева, Т.А. Паршуткина, Л.М. Огородова, О.С. Фёдорова
Иммуномодулирующее действие гемозина *Opisthorchis felinus* и его участие в снижении аллергического воспаления через активацию инфламасомы295

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко
Активированный цинк пиритион в наружной терапии atopического дерматита. Клинические случаи305
- А.В. Камаев, О.В. Трусова
Подросток с тяжёлым atopическим дерматитом и коморбидным поражением суставов: достижение ремиссии с использованием селективного ингибитора янус-киназы 1313
- Г.А. Новик, О.Б. Тамразова, М.В. Жданова, А.В. Тамразова, О.И. Филимонова
Современные возможности алергодиагностики в реальной клинической практике321



CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

-  *Tatiana N. Myasnikova, Tatiana V. Nekrasova, Tatiana S. Romanova, Valerii V. Smirnov, Tatiana V. Latysheva*
Cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, manifested as urticaria and/or angioedema, anaphylaxis191
-  *Alexander N. Pampura, Natalia V. Esakova, Sergey B. Zimin, Ekaterina I. Kovtun, Yanina O. Kara, Elena S. Busova, Zareta S. Bzhekshieva, Marina E. Leonteva, Irina P. Vitkovskaya, Valery V. Gorev*
Causes and clinical symptoms of anaphylactic reactions in children: implementation into clinical practice of the first Pediatric Moscow Anaphylaxis Registry in the Russian Federation203
-  *Anna A. Roppelt, Ulyana A. Markina, Elena N. Bobrikova, Tatiana S. Kruglova, Olga A. Mukhina, Marina S. Lebedkina, Gerelma V. Andrenova, Anton A. Chernov, Ekaterina I. Alekseeva, Alexander V. Karaulov, Mariana A. Lysenko, Daria S. Fomina*
New coronavirus infection SARS-CoV-2 in adult patients with inborn errors of immunity216
-  *Daria A. Volkova, Gulnara R. Bikhantaeva, Alexey V. Luntsov, Olga A. Bareychева, Nailya N. Umarova, Olesya V. Skorokhodkina*
Features of the formation of early immunological tolerance during immunotherapy with allergens in patients with allergic rhinitis230
- Nikolay N. Potekaev, Galina P. Tereshchenko, Alexander N. Pampura, Aida G. Gadzhigoroeva, Olga V. Zhukova, Alexey L. Savastenko*
Features of sensitization in patients with alopecia areata, associated with atopic diseases243

TECHNICAL REPORTS

- Elena V. Proskurina, Natalia V. Morozova, Konstantin A. Kokushkin*
Experience of lanadelumab usage for long-term prophylaxis of attacks in hereditary angioedema in patients of the Moscow region254

REVIEWS

-  *Elena S. Fedenko, Olga G. Elisyutina, Natalia I. Ilina*
The role of Bruton's tyrosine kinase in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria and the prospects for the use of new treatment265
- Mariia A. Shikina, Nadezhda E. Chapova, Daria D. Kuznetsova, Yury V. Zhernov, Anastasia V. Zakharova, Mariia M. Kozhevnikova, Polina V. Pronina, Kirill V. Moiseev, Timurbulat R. Samigullin*
The role of selenium in the functioning of immune system components and the incidence of allergies: a content analysis of recent literature283
-  *Anastasiya P. Melenteva, Tamara A. Parshutkina, Ludmila M. Ogorodova, Olga S. Fedorova*
Immunomodulatory effect of hemozoin from *Opisthorchis felinus* and its participation in reducing allergic inflammation through activation of the inflammasome295

CASE REPORTS

- Alla O. Litovkina, Eugeniy V. Smolnikov, Olga G. Elisyutina, Elena S. Fedenko*
Activated zinc pyrithione in topical treatment of atopic dermatitis: a case report305
- Andrey V. Kamaev, Olga V. Trusova*
Adolescent with severe atopic dermatitis and comorbid joint disease: remission achievement by selective JAK1-inhibitor treatment...313
- Gennady A. Novik, Olga B. Tamrazova, Marina V. Zhdanova, Anait V. Tamrazova, Olga I. Filimonova*
Modern possibilities of allergy diagnostics in real clinical practice321



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиоотёка, анафилаксии

Т.Н. Мясникова¹, Т.В. Некрасова¹, Т.С. Романова¹, В.В. Смирнов^{1, 2}, Т.В. Латышева¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Основной механизм развития лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам связан с подавлением активности циклооксигеназы 1-го типа, при котором отмечается перекрёстная реакция к препаратам из различных подгрупп, отличающихся по химическому строению.

Цель исследования — охарактеризовать группу пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющуюся крапивницей/ангиоотёком/анафилаксией.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено проспективное одноцентровое исследование. Проконсультированы пациенты с предположительным диагнозом лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам ($n=307$), выделена группа пациентов ($n=237$), у которых такая реакция определена с большой вероятностью, из них 127 имели проявления крапивницы/ангиоотёка/анафилаксии. Эта группа подразделена на 2 фенотипа: с сопутствующей хронической крапивницей ($n=67$) и без неё ($n=60$). Проведены оценка демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии, а также сравнение этих показателей в группах с сопутствующей хронической крапивницей и без неё. Отдельным пациентам проведён провокационный дозируемый тест с селективными или преимущественно селективными нестероидными противовоспалительными препаратами и парацетамол.

Результаты. Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся крапивницей/ангиоотёком/анафилаксией, — наиболее распространённое проявление гиперчувствительности немедленного типа (75,6%). У женщин заболевание развивается в 2,5 раза чаще, чем у мужчин, при этом для них характерен фенотип с сопутствующей хронической крапивницей, дебют которого отмечается приблизительно на 16 лет позже, чем у мужчин. Лёгкие проявления гиперчувствительности (крапивница/ангиоотёк) развиваются чаще тяжёлых (анафилаксия). Основное клиническое проявление у детей — ангиоотёк, у взрослых — крапивница при наличии сопутствующей хронической крапивницы и ангиоотёк без неё. Основные препараты-триггеры — метамизол, ацетилсалициловая кислота, производные пропионовой кислоты; препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности — коксибы, парацетамол, в меньшей степени — мелоксикам, нимесулид.

Заключение. Полученные данные позволяют расширить представления о реакциях перекрёстной лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющихся крапивницей и/или ангиоотёком, анафилаксией. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа и парацетамол относятся к лекарственным препаратам с наибольшим профилем безопасности.

Ключевые слова: лекарственная гиперчувствительность немедленного типа; перекрёстная лекарственная гиперчувствительность; нестероидные противовоспалительные препараты; крапивница; ангиоотёк; анафилаксия.

Как цитировать:

Мясникова Т.Н., Некрасова Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиоотёка, анафилаксии // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 191–202. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

Cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, manifested as urticaria and/or angioedema, anaphylaxis

Tatiana N. Myasnikova¹, Tatiana V. Nekrasova¹, Tatiana S. Romanova¹, Valerii V. Smirnov^{1, 2}, Tatiana V. Latysheva¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The main mechanism of drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs is associated with inhibition of cyclooxygenase type 1, which leads to cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs from various subgroups of different chemical structures. Clinically, cross-hypersensitivity usually manifests in the form of urticaria and/or angioedema.

AIM: To characterize a group of patients with cross-hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs manifesting as urticaria/angioedema/anaphylaxis.

MATERIALS AND METHODS: To achieve this aim a prospective single-center study was conducted. Patients with a presumptive diagnosis of drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs ($n=307$) were consulted. A group of patients ($n=237$) with high probability of such reactions was identified, of which cross-hypersensitivity manifested as urticaria/angioedema/anaphylaxis was observed in 127 patients. This group was divided into 2 phenotypes: a group with concomitant chronic urticaria ($n=67$) and without it ($n=60$). We assessed demographic data, drug triggers, clinical manifestations, concomitant atopy, and compared these indicators between both groups. Selected patients underwent a drug provocation test with selective or predominantly selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol.

RESULTS: Cross-hypersensitivity reactions manifested as urticaria/angioedema/anaphylaxis is the most common phenotype of immediate-type drug cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (75.6%). Women develop this condition 2.5 times more frequently than men, and are more likely to develop cross-drug hypersensitivity with concomitant chronic urticaria with the onset of approximately 16 years later than men. Mild manifestations of cross-hypersensitivity (urticaria/angioedema) develop more frequently than severe ones (anaphylaxis). Angioedema in children, urticaria in adults with concomitant chronic urticaria and angioedema in adults without concomitant chronic urticaria are its main manifestations. The most frequent non-steroidal anti-inflammatory drugs triggers are metamizole, acetylsalicylic acid and propionic acid derivatives. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with the lowest risk of developing drug hypersensitivity are coxibs, paracetamol, and to a lesser extent — meloxicam, nimesulide.

CONCLUSION: The data obtained allowed us to expand our understanding of cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs presenting as urticaria/angioedema or anaphylaxis. Selective cyclooxygenase type 2 inhibitors and paracetamol are drugs with the highest safety profile.

Keywords: immediate-type drug hypersensitivity; cross-hypersensitivity reactions; non-steroidal anti-inflammatory drugs; urticaria; angioedema; anaphylaxis.

To cite this article:

Myasnikova TN, Nekrasova TV, Romanova TS, Smirnov VV, Latysheva TV. Cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, manifested as urticaria and/or angioedema, anaphylaxis. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):191–202. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

Список сокращений

ЛГ — лекарственная гиперчувствительность
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ПЛГ — перекрёстная лекарственная гиперчувствительность
ПЛГКА — перекрёстная лекарственная гиперчувствительность с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы и/или ангиоотёка

ПЛГКА+К — фенотип перекрёстной лекарственной гиперчувствительности с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы/ангиоотёка с сопутствующей хронической крапивницей
ПЛГКА-К — фенотип перекрёстной лекарственной гиперчувствительности с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы/ангиоотёка без сопутствующей хронической крапивницы
ЦОГ-1/2 — циклооксигеназа 1-го/2-го типа

ОБОСНОВАНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются ингибиторами циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1) и/или циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). В зависимости от того, происходит подавление активности одного или обоих ферментов ЦОГ, выделены селективные, частично селективные и неселективные НПВП. НПВП классифицируют также по химической структуре.

НПВП — наиболее часто назначаемые лекарственные средства для купирования боли и воспаления, представлены широким ассортиментом в аптечной сети, большинство из которых имеют безрецептурный статус. Благодаря активному применению этой группы препаратов населением всех возрастов [1, 2], хорошо известна и чрезвычайно актуальна проблема, обусловленная приёмом НПВП, — частое развитие лекарственной гиперчувствительности (ЛГ) [3, 4].

Последняя классификация НПВП-опосредованной ЛГ выделяет 5 фенотипов [5], которые могут быть объединены в две категории на основании их патогенетических механизмов:

- 1) неаллергические реакции, или реакции перекрёстной ЛГ (ПЛГ), связанные с ингибированием ЦОГ-1;
- 2) аллергические реакции, или реакции селективной ЛГ, связанные с участием аллергических механизмов.

ПЛГ связана с применением НПВП с несхожей химической структурой. Предварительного контакта для сенсibilизации организма с ними не требуется, так как подобные реакции не связаны с механизмом иммунологического распознавания. Реакции ПЛГ развиваются в результате ингибирования ЦОГ-1 с последующей гиперактивацией липооксигеназного пути и образованием вазоактивных медиаторов, таких как гистамин и лейкотриены [3]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ПЛГ являются реакции с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы и/или ангиоотёка, реже анафилаксии (ПЛГКА). У пациентов с диагнозом хронической крапивницы симптомы заболевания могут обостряться после приёма неселективных ингибиторов ЦОГ-1. В настоящее время достоверно не известно, является ли ПЛГКА с сопутствующей хронической крапивницей (ПЛГКА+К) отдельным подтипом хронической крапивницы, или обострение хронической

крапивницы может развиваться у любого пациента с этой патологией на фоне приёма НПВП [6].

Отмечено, что ЛГ к НПВП у взрослых пациентов чаще развивается у женщин [7, 8], а в детской популяции — у мальчиков [9, 10]. Основные причинно-значимые НПВП — ацетилсалициловая кислота, производные пропионовой кислоты и метамизол натрия [11–13]. ПЛГ к нескольким структурно разным подгруппам НПВП встречается наиболее часто [7, 10], при этом в большинстве случаев клинически эти реакции проявляются крапивницей и/или ангиоотёком [14].

Диагностика ЛГ к НПВП основывается на данных фармакологического анамнеза и результатов провокационного дозируемого теста, который является основным методом диагностики ПЛГ к НПВП [3]. Хотя для постановки диагноза в большинстве случаев достаточно данных фармакологического анамнеза, учитывая перекрёстную природу реакций ЛГ немедленного типа к НПВП, рекомендовано проводить подбор переносимых НПВП. Лекарственные препараты выбора для применения в этой группе пациентов — это селективные или преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол [3, 15].

Цель исследования — охарактеризовать группу пациентов с ПЛГ к НПВП, проявляющуюся крапивницей/ангиоотёком/анафилаксией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное одноцентровое проспективное выборочное.

Критерии соответствия

Критерии включения: лица мужского или женского пола любого возраста с ПЛГ к НПВП в виде крапивницы, ангиоотёка, анафилаксии в анамнезе (ЛГ к одному и более НПВП из разных по химическому строению подгрупп при наличии сопутствующей хронической крапивницы; ЛГ к двум и более НПВП из разных по химическому строению подгрупп или только к сильному ингибитору ЦОГ-1 — ацетилсалициловой кислоте при отсутствии сопутствующей хронической крапивницы); письменное

информированное согласие, полученное от пациента/родителя пациента на проведение провокационного дозируемого тестирования с лекарственными препаратами.

Критерии исключения: постоянный приём глюкокортикоидов системного действия и/или антигистаминных препаратов; обострение хронической крапивницы/ангиоотёка; обострение сопутствующей аллергопатологии; беременность или грудное вскармливание; психические заболевания.

Условия проведения

На первом этапе исследования проведён проспективный анализ группы пациентов, обратившихся в отделение иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России» в период с 2016 по 2022 год с предположительным диагнозом ЛГ к НПВП.

На втором этапе из этой группы выделены пациенты с ПЛГКА, у которых проведена оценка демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии. Пациентам, подписавшим информированное согласие на тестирование с лекарственными препаратами, в условиях стационара проведено тестирование *in vivo* (провокационное дозируемое тестирование с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2, такими как целекоксиб, мелоксикам, нимесулид, и парацетамолом).

На третьем этапе исследования проведён сравнительный анализ групп пациентов с ПЛГКА при наличии и отсутствии сопутствующей хронической крапивницы.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период 2016–2022 годов.

Описание медицинского вмешательства

В отделении иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России» проконсультированы пациенты с предположительным диагнозом ЛГ к НПВП ($n=307$), выделена группа пациентов ($n=237$), у которых с большой вероятностью определена ЛГ немедленного типа к НПВП (причинно-следственная связь развития реакции с приёмом НПВП, развитие реакций на несколько НПВП из разных по химическому строению подгрупп), из них ПЛГКА имели 127 пациентов. Эта группа подразделена на два фенотипа: с сопутствующей хронической крапивницей ($n=67$; ПЛГКА+К) и без неё ($n=60$; ПЛГКА-К). Проведена оценка демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии, а также сравнение этих показателей в группах ПЛГКА+К и ПЛГКА-К. Пациентам, подписавшим информированное согласие, проведён провокационный дозируемый тест с селективными или преимущественно селективными НПВП и парацетамолом.

Провокационное дозируемое тестирование при ПЛГ немедленного типа на НПВП с селективными (целекоксиб)

и преимущественно селективными (нимесулид, мелоксикам) ингибиторами ЦОГ-2 и парацетамолом (перорально, дозу лекарственных препаратов повышают 1 раз в 60 минут): начальная доза — 1/8 от разовой дозы, следующая доза — 3/8, следующая — 1/2, через 6 часов — стандартная терапевтическая доза лекарственного препарата. В случае развития реакции проведение провокационного теста завершалось, и осуществлялось лечение развившейся реакции, которую подробно описывали.

Основной исход исследования

Описаны самые частые проявления ПЛГ с определением половозрастных особенностей, клинических проявлений, а также определены НПВП с наименьшим риском развития ЛГ.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

Анализ в подгруппах

В сформированных подгруппах пациентов (ПЛГКА+К и ПЛГКА-К) проведены оценка и сравнение демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии.

Методы регистрации исходов

Клинические методы включали анализ анамнестических данных включённых в исследование пациентов, а также результаты проведённого провокационного дозируемого тестирования у пациентов, подписавших информированное согласие.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России» (протокол № 4 от 26.04.2012). Все пациенты подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ проведён при помощи программ IBM SPSS Statistics (США), MS Excel (США). Выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных, результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали медиану (Me), нижний (Q_1) и верхний (Q_3) квартили (интерквартильный размах), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ количественных данных производили с использованием рангового теста Вилкоксона, U-критерия Манна-Уитни (U-тест). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 307 пациентов, у которых можно было предположить ЛГ к НПВП по данным фармакологического анамнеза, из них ЛГ немедленного типа — у 271 (88,3%), лекарственная аллергия замедленного типа — у 36 (11,7%). Из группы пациентов с предположительной ЛГ немедленного типа к НПВП ($n=271$) ЛГ немедленного типа к НПВП с большой вероятностью отмечена в 237 случаях, в том числе ПЛГ к НПВП — у 168/237 (70,9%), из них с клиническими проявлениями в виде крапивницы/ангиоотёка/анафилаксии — у 127/168 (75,6%).

Основные результаты исследования

ПЛГКА зарегистрирована у 127 пациентов (женщин — 91, мужчин — 36, соотношение 2,5:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП $21,73 \pm 19,42$ года [минимальный возраст 0,5 года, максимальный — 86 лет, Ме 22,5, Q_1-Q_3 : 9,8–33,8]). Распределение по возрастным группам: 0–17 лет — 31,5%, 18–30 лет — 27,6%, 31 год – 40 лет — 20,5%, 41 год – 50 лет — 11,8%, 51 год – 60 лет — 5,5%, старше 60 лет — 3,9%. Суммарно отмечено более 428 реакций (1 реакция — у 16 пациентов, 2 — у 29, 3 — у 25, 4 — у 13, 5 — у 3, 6 — у 4, 10 — у 1, более 1 — у 6, более 3 — у 11, более 5 — у 13, более 10 — у 3, более 40 — у 1). Таким образом, единственный эпизод ПЛГКА зарегистрирован только у 12,6% пациентов, тогда как у 87,4% — более одного эпизода.

Среднее время развития реакции после перорального применения НПВП составило 1,91 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 10 часов): в 56,2% случаев реакция развивалась через 10–30 минут, в 19,6% — через 1–3 часа, в 9,9% — через 3–5 минут, в 8,9% — через 4–8 часов, в 4,5% — ≥ 9 часов. Среднее время развития реакции после внутримышечного введения препарата составило 0,52 часа. Время развития реакции после внутримышечного введения лекарственных препаратов было статистически значимо меньше, чем после перорального применения ($p=0,01$, критерий Вилкоксона).

Клинические проявления ПЛГКА в виде ангиоотёка отмечались в 50,4% случаев, в виде крапивницы — в 30,7%, в виде крапивницы/ангиоотёка — в 24,4%, в виде анафилаксии — в 11,8%.

Выделены следующие группы причинно-значимых НПВП, приведших к развитию реакций ПЛГКА: метамизол (60,6% пациентов), ацетилсалициловая кислота (52,8%), производные пропионовой кислоты (49,6%), парацетамол (15,8%), производные гетероарилуксусной кислоты (11,8%), НПВП (название неизвестно) — 10,2%, нимесулид (5,5%), производные фенилуксусной кислоты (4,7%), оксикамы (2,4%), производное индолуксусной кислоты (0,8%).

Сопутствующая атопия выявлена у 40/127 (31,5%) пациентов.

Характеристика пациентов с ПЛГКА к НПВП представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам ($n=127$)

Table 1. Characteristics of patients with cross-drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs ($n=127$)

Показатель	Пациенты (n=127)		ОШ (ДИ 95%)
	Дети (n=40)	Взрослые (n=87)	
Пол, n (%)			
• женский	22 (55,0)	69 (79,3)	0,319* (0,142–0,717)
• мужской	18 (45,0)	18 (20,7)	3,136* (1,394–7,055)
Атопия, n (%)			
	15 (37,5)	25 (28,7)	2,088 (0,958–4,553)
Клинические проявления, n (%)			
• ангиоотёк	25 (62,5)	39 (50,7)	2,083* (1,025–4,235)
• крапивница	7 (17,5)	32 (36,8)	0,414 (0,167–1,027)
• крапивница/ ангиоотёк	8 (20,0)	23 (26,4)	0,761 (0,312–1,861)
• анафилаксия	5 (12,5)	10 (12,9)	1,175 (0,377–3,658)
Нестероидный противовоспалительный препарат-триггер, n (%)			
• метамизол	25 (62,5)	52 (67,5)	1,144 (0,649–2,017)
• ацетилсалициловая кислота	19 (47,5)	48 (62,3)	0,878 (0,478–1,613)
• производные пропионовой кислоты	23 (57,5)	40 (52,0)	1,438 (0,794–2,603)
• парацетамол	7 (17,5)	13 (16,9)	1,254 (0,481–3,267)
• производные гетероарилуксусной кислоты	6 (15,0)	9 (11,7)	1,567 (0,539–4,554)
• НПВП (название неизвестно)	3 (7,5)	10 (13,0)	0,675 (0,181–2,519)
• нимесулид	0	7 (9,1)	-
• производные фенилуксусной кислоты	0	6 (6,9)	-
• оксикамы	0	3 (3,9)	-
• производные индолуксусной кислоты	0	1 (3,9)	-

Примечание. * Показатель отношения шансов (ОШ) клинически значим. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. * The odds ratio (OR) is clinically significant. НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Таким образом, ПЛГКА у женщин развивается в 2,5 раза чаще, чем у мужчин. Медиана возраста пациентов с ПЛГКА составляет 22,5 года. У мальчиков риск развития ПЛГКА к НПВП в 3 раза выше, чем у девочек ($p < 0,05$, U-тест). У детей риск развития ангиоотёка при ПЛГКА к НПВП в 2 раза выше, чем у взрослых.

Результаты группы ПЛГКА+К

Среди ПЛГКА были выделены два фенотипа: с сопутствующей хронической крапивницей и без неё. ПЛГКА+К выявлена у 67 пациентов (женщин — 51, мужчин — 16, соотношение 3,2:1; средний возраст дебюта ЛГ к НПВП — $25,41 \pm 15,8$ года [минимальный возраст 0,5 года, максимальный — 67 лет], Ме 30,5, Q_1 – Q_3 : 9,8–33,8). Распределение по возрастным группам: дети (0–17 лет) — 34,3% (девочек — 11, мальчиков — 12), 18 лет и старше — 65,7% (женщин — 40, мужчин — 4), из них 18–30 лет — 14 (женщин — 10, мужчин — 4), 31 год – 40 лет — 15 женщин, 41 год – 50 лет — 7 женщин, 51 год – 60 лет — 5 женщин, старше 60 лет — 3 женщины (рис. 1). У женщин первая реакция ПЛГКА+К развивалась в более старшем возрасте (Ме 32,0 года) по сравнению с мужчинами (Ме 16,0 лет) ($p < 0,01$, U-тест). Сопутствующая атопия выявлена у 22 (32,8%) пациентов.

Среднее время развития реакции после перорального применения составило 1,92 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 10 часов): в 58,9% случаев реакция развилась через 10–30 минут, в 19,6% — через 1–3 часа, в 8,9% — через 4–8 часов, в 5,4% — через 9 часов и более, в 5,4% — через 3–9 минут; после внутримышечного введения — 0,6 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 3 часа): в 40% — через 3 минуты, в 40% — через 10–15 минут, в 20% — через 1 час и более. ПЛГКА+К после перорального применения развивалась в 3,2 раза медленнее, чем после внутримышечного введения ($p < 0,01$, U-тест).

Пациенты с ПЛГКА+К ($n=67$) перенесли более 197 реакций (1 реакцию — 11 пациентов, 2 — 18, 3 — 7, 4 — 5, 5 — 2, 6 — 3, 10 — 1, более 3 — 4, более 5 — 9,

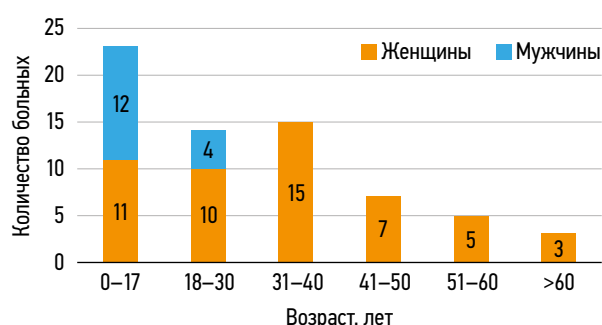


Рис. 1. Распределение по полу и возрасту в группе пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью и сопутствующей хронической крапивницей ($n=67$).

Fig. 1. Group of patients with cross-drug hypersensitivity with concomitant chronic urticaria: distribution of patients by sex and age ($n=67$).

более 10 — 1). Таким образом, одна реакция ПЛГКА+К отмечена у 16,4% пациентов, тогда как у 83,6% зарегистрировано более одной реакции.

Сопутствующая хроническая крапивница до первой реакции ПЛГКА к НПВП была отмечена у 42 (66,7%) пациентов (женщины — 30, мужчины — 12), после первой реакции ПЛГКА к НПВП — у 21 (33,3%) пациента (женщины — 17, мужчины — 4), у 4 женщин отсутствуют данные о том, как развивалась ПЛГКА — до или после возникновения хронической крапивницы. Таким образом, сопутствующая хроническая крапивница до развития ЛГ к НПВП возникала в 2 раза чаще, чем после развития ЛГ к НПВП.

При ПЛГКА+К наблюдались следующие клинические проявления первой и последующих реакций: у детей — ангиоотёк (56,5%), крапивница (21,7%), анафилаксия (21,7%), крапивница/ангиоотёк (17,4%); у взрослых — крапивница (47,7%), ангиоотёк (36,4%), крапивница/ангиоотёк (34,1%), анафилаксия (9,1%); рис. 2.

Анализируя НПВП-триггеры ПЛГКА+К, выделены следующие лекарственные препараты: метамизол — 61,2% случаев (дети — 60,9%, взрослые — 61,4%), производные пропионовой кислоты — 44,7% (дети — 52,2%, взрослые — 40,9%), ацетилсалициловая кислота — 40,3% (дети — 30,4%, взрослые — 45,5%), парацетамол — 14,9% (дети — 17,4%, взрослые — 13,6%), НПВП (название неизвестно) — 12,0% (дети — 8,7%, взрослые — 13,6%), производные гетероарилуксусной кислоты — 9,0% (дети — 21,7%, взрослые — 2,3%), нимесулид — 4,5% (взрослые — 6,8%), производные фенилуксусной кислоты — 3,0% (дети — 4,4%, взрослые — 2,3%), оксикамы (лорноскикам) — 1,5% (взрослые — 2,3%); рис. 3.

Пациентам, подписавшим информированное добровольное согласие, проведён провокационный дозируемый тест с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид)

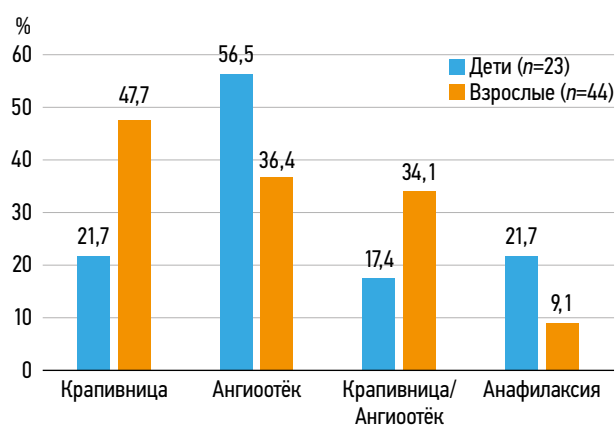


Рис. 2. Клинические проявления в группе перекрёстной лекарственной гиперчувствительности с сопутствующей хронической крапивницей к нестероидным противовоспалительным препаратам ($n=67$).

Fig. 2. Clinical manifestations in a group of cross-drug hypersensitivity with concomitant chronic urticaria to non-steroidal anti-inflammatory drugs ($n=67$).

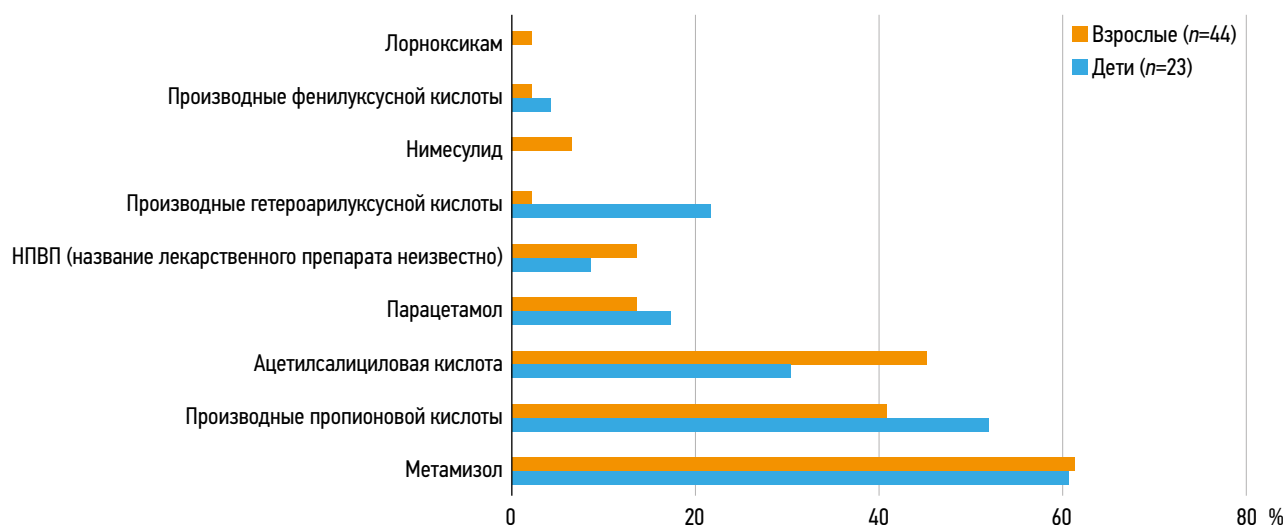


Рис. 3. Нестероидные противовоспалительные препараты-триггеры при перекрестной лекарственной гиперчувствительности с сопутствующей хронической крапивницей ($n=67$).

Fig. 3. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-triggers in cross-drug hypersensitivity with associated chronic urticaria ($n=67$).

и парацетамол. Результат провокационного теста с целекоксибом был отрицательным у 31 (100%) пациента; с мелоксикамом — у 29 (93,6%), положительным — у 1, сомнительным — у 1; с нимесулидом — отрицательным у 29 (93,6%), сомнительным у 2; с парацетамолом — отрицательным у 35 (100%). Если парацетамол или нимесулид были причинно-значимыми лекарственными препаратами, провокационное дозируемое тестирование с ними не проводилось. Таким образом, при ПЛГКА+К в результате провокационного тестирования переносимость коксибов отмечена в 100% случаев, мелоксикама и нимесулида — в 93,6%, парацетамола — в 100%. Однако необходимо учитывать, что парацетамол был вероятной причиной ПЛГКА+К в 14,9% случаев, нимесулид — в 4,5%, лорноксикам — в 1,5%.

Следует отметить, что у пациентов с ПЛГКА+К была выявлена лекарственная аллергия и на другие группы лекарственных препаратов ($n=5$): у 1 — крапивница на йопромид, у 1 — крапивница на цефтриаксон, у 1 — макулопапулезная экзантема на йодиксанол, у 1 — макулопапулезная экзантема на аминопенициллины, у 1 — контактный аллергический дерматит на кетопрофен.

Результаты группы ПЛГКА-К

ПЛГКА без сопутствующей хронической крапивницы выявлена у 60 пациентов (женщин — 40, мужчин — 20, соотношение 2:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП — $26,33 \pm 24,96$ года [минимальный возраст 3 года, максимальный — 86 лет], Ме 20,5, Q_1 – Q_3 : 10,5–38,8). Распределение по возрастным группам: дети (0–17 лет) — 17 (29,5%; девочек — 11, мальчиков — 6), 18 лет и старше — 43 (71,7%; женщин — 29, мужчин — 14), из них 18–30 лет — 20 (женщин — 12, мужчин — 8), 31 год – 40 лет — 11 (женщин — 8, мужчин — 3), 41 год – 50 лет — 8 (женщин — 6, мужчин — 2), 51 год – 60 лет — 2 (женщин — 1, мужчин — 1), старше 60 лет — 2 женщины (рис. 4).

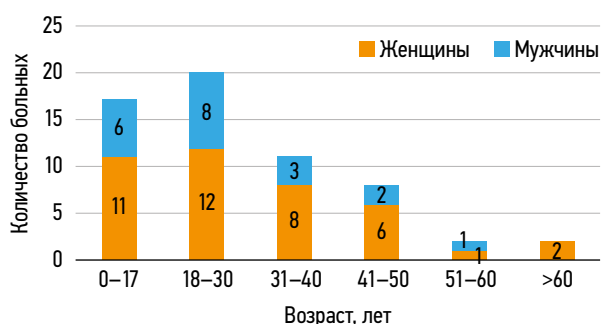


Рис. 4. Распределение по полу и возрасту в группе пациентов с перекрестной лекарственной гиперчувствительностью без сопутствующей хронической крапивницы ($n=60$).

Fig. 4. Group of patients with cross-drug hypersensitivity without concomitant chronic urticaria: distribution of patients by sex and age ($n=60$).

Таким образом, ПЛГКА-К развивается в 1,7 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Статистически значимой разницы в возрасте дебюта ПЛГКА-К у женщин (Ме 27,0 лет) и мужчин (Ме 24,0 года) не выявлено ($p > 0,05$, U-тест). Сопутствующая атопия выявлена у 18 (30,0%) пациентов.

Среднее время развития реакции после перорального применения — 1,22 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 10 часов): в 53,5% случаев реакция развивалась через 10–30 минут, в 19,6% — через 1–3 часа, в 14,3% — через 3–5 минут, в 8,9% — через 4–8 часов, в 3,6% — через 9 часов и более; после внутримышечного введения — 0,5 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 1 час). ПЛГКА-К после перорального применения развивалась в 2,4 раза медленнее, чем при внутримышечном введении ($p < 0,05$, U-тест).

Пациенты с ПЛГКА-К ($n=60$) перенесли более 231 реакции (1 реакция — у 5, 2 — у 11, 3 — у 18, 4 — у 8, 5 — у 1, 6 — у 1, более 1 — у 6, более 3 — у 7, более 5 — у 4, более 10 — у 2, более 40 — у 1). Таким образом, единичная реакция ПЛГКА-К была зарегистрирована только у 8,3% пациентов, более одной реакции — у 91,7%.

При ПЛГКА-К отмечены следующие клинические проявления первой и последующих реакций: у детей — ангиоотёк (70,6%), крапивница/ангиоотёк (57,1%), крапивница (11,8%), у взрослых — ангиоотёк (53,5%), крапивница/ангиоотёк (25,6%), крапивница (18,6%), анафилаксия (14,0%); рис. 5.

Спектр НПВП-триггеров, вызывающих ПЛГКА-К, был следующим: ацетилсалициловая кислота — 66,7% (дети — 70,6%, взрослые — 65,1%), метамизол — 60,0% (дети — 64,7%, взрослые — 58,1%), производные пропионовой кислоты — 55% (дети — 64,7%, взрослые — 51,2%), парацетамол — 16,7% (дети — 17,7%, взрослые — 16,3%), производные гетероарилуксусной кислоты — 15% (дети — 5,9%, взрослые — 18,6%), производные фенилуксусной кислоты — 8,3% (взрослые — 11,6%), НПВП (название неизвестно) — 8,3% (дети — 5,9%,

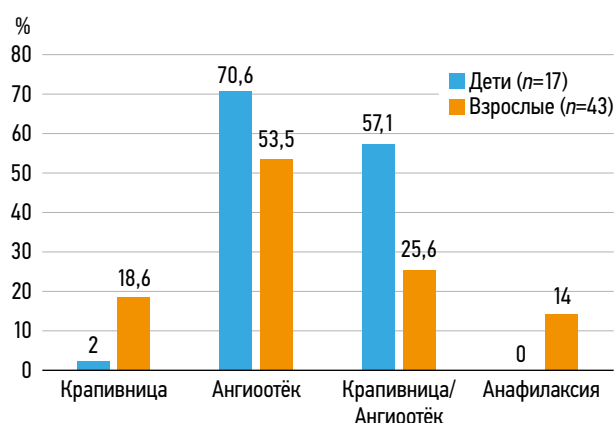


Рис. 5. Клинические проявления в группе перекрёстной лекарственной гиперчувствительности без сопутствующей хронической крапивницы к нестероидным противовоспалительным препаратам (n=60).

Fig. 5. Clinical manifestations in the cross-drug hypersensitivity group without concomitant chronic urticaria to non-steroidal anti-inflammatory drugs (n=60).

взрослые — 9,3%), нимесулид — 6,7% (взрослые — 9,3%), оксикамы (мелоксикам) — 3,3% (взрослые — 4,7%), производные индолуксусной кислоты — 1,7% (взрослые — 2,3%); рис. 6.

Пациентам, подписавшим информированное добровольное согласие, был проведён провокационный дозируемый тест с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) и парацетамолом. Результат провокационного дозируемого тестирования с целекоксибом был отрицательным у 32 (100%) пациентов; с мелоксикамом — отрицательным у 31 (96,9%), положительным у 1; с нимесулидом — отрицательным у 30 (96,8%), положительным у 1; с парацетамолом — отрицательным у 39 (97,5%), положительным у 1. Если парацетамол, мелоксикам или нимесулид были причинно-значимыми лекарственными препаратами, провокационное дозируемое тестирование с ними не проводилось. Таким образом, при ПЛГКА-К в результате провокационного теста переносимость коксибов отмечена в 100% случаев, мелоксикама — в 96,9%, нимесулида — в 96,8%, парацетамола — в 97,5%. В то же время парацетамол был причиной ПЛГКА-К в 16,7% случаев, нимесулид — в 6,7%, мелоксикам — в 3,3%.

Следует отметить, что у пациентов с ПЛГКА-К выявлена также лекарственная аллергия на другие группы лекарственных препаратов (n=6): у 2 — крапивница на йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества (1 — амидотризоат, 1 — йомепрол), у 1 — анафилаксия на введение амидотризоата, у 1 — макулопапулёзная экзантема на аминопенициллины, у 1 — генерализованная экзантема на введение вакцины (ЭпиВакКорона), у 1 — фиксированная лекарственная эритема на сульфаниламиды; у 1 пациентки выявлен системный мастоцитоз.

В табл. 2 представлена характеристика пациентов с ПЛГКА+К и ПЛГКА-К.

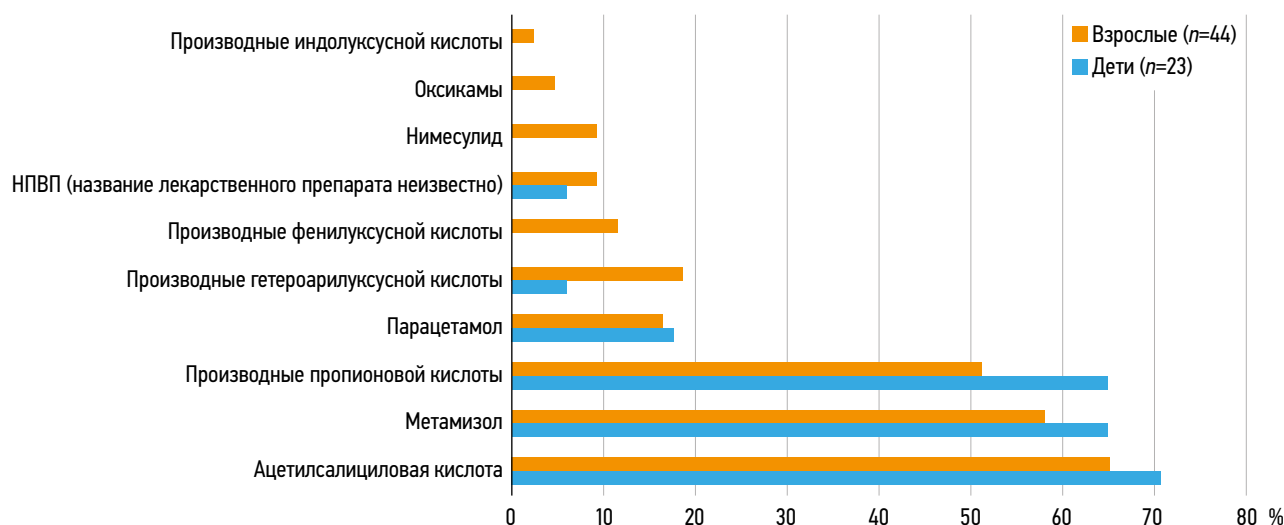


Рис. 6. Нестероидные противовоспалительные препараты-триггеры при перекрёстной лекарственной гиперчувствительности без сопутствующей хронической крапивницы (n=60).

Fig. 6. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-triggers in cross-drug hypersensitivity without concomitant chronic urticaria (n=60).

Таблица 2. Характеристика пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам по группам исследования ($n=127$)**Table 2.** Characteristics of patients with cross-drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs by study group ($n=127$)

Показатель	ПЛГКА+К (n=67)		ПЛГКА-К (n=60)		ОШ (ДИ 95%) Дети	ОШ (ДИ 95%) Взрослые
	Дети (n=23)	Взрослые (n=44)	Дети (n=17)	Взрослые (n=43)		
Пол, n (%)						
• женский	11 (47,8)	40 (90,9)	11 (64,7)	29 (67,4)	0,5 (0,138–1,813)	4,828* (1,440–6,184)
• мужской	12 (52,2)	4 (9,1)	6 (35,3)	14 (32,6)	2,0 (0,552–7,251)	0,207* (0,062–0,694)
Атопия, n (%)	9 (39,1)	13 (29,6)	6 (35,3)	12 (27,9)	1,179 (0,321–4,326)	1,083 (0,428–2,744)
Клинические проявления, n (%)						
• ангиоотёк	13 (56,5)	16 (36,4)	12 (70,6)	23 (53,5)	0,464 (0,135–1,600)	0,435* (0,193–0,978)
• крапивница	5 (21,7)	21 (47,7)	2 (11,8)	11 (25,6)	0,180 (0,032–1,003)	2,018 (0,851–4,786)
• крапивница/ ангиоотёк	4 (17,4)	15 (34,1)	4 (23,5)	8 (18,6)	0,609 (0,131–2,831)	1,829 (0,699–4,789)
• анафилаксия	5 (21,7)	4 (6,8)	0	6 (14,0)	-	0,538 (0,143–2,034)
Нестероидный противовоспалительный препарат-триггер, n (%)						
• метамизол	14 (60,9)	27 (61,4)	11 (64,7)	25 (58,1)	1,150 (0,449–2,945)	1,562 (0,822–2,968)
• ацетилсалициловая кислота	7 (30,4)	20 (45,5)	12 (70,6)	28 (65,1)	0,414 (0,144–1,190)	0,884 (0,456–1,716)
• производные пропионовой кислоты	12 (52,2)	18 (40,9)	11 (64,7)	22 (51,2)	0,926 (0,354–2,419)	1,057 (0,524–2,134)
• производные гетероарилуксусной кислоты	5 (21,7)	1 (2,3)	1 (5,9)	8 (18,6)	4,750 (0,530–42,548)	0,155 (0,019–1,269)
• нимесулид	0	3 (6,8)	0	4 (9,3)	-	0,956 (0,208–4,396)
• производные фенилуксусной кислоты	1 (4,4)	1 (2,3)	0	5 (11,6)	-	0,246 (0,028–2,151)
• оксикамы	0	1 (2,3)	0	2 (4,7)	-	0,634 (0,057–7,116)
• производные индолуксусной кислоты	0	0	0	1 (2,3)	-	-
• НПВП (название неизвестно)	2 (8,7)	6 (13,6)	1 (5,9)	4 (9,3)	1,767 (0,154–0,275)	1,987 (0,542–7,286)
• парацетамол	4 (17,4)	6 (13,6)	3 (17,7)	7 (16,3)	1,171 (0,245–5,585)	1,102 (0,356–3,413)

Примечание. * Показатель отношения шансов (ОШ) клинически значим. ПЛГКА+К / ПЛГКА-К — перекрёстная лекарственная гиперчувствительность, проявляющаяся крапивницей/ангиоотёком, анафилаксией, с сопутствующей хронической крапивницей/без неё; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. * The odds ratio (ОШ) is clinically significant. ПЛГКА+К / ПЛГКА-К — cross-drug hypersensitivity manifested by urticaria/angioedema, anaphylaxis, with/without concomitant chronic urticaria; НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе проведённого исследования изучены характеристики реакций ПЛГКА. Отмечено, что ПЛГКА является самым частым проявлением ЛГ немедленного типа к НПВП. Установлены половозрастная структура пациентов, медиана возраста дебюта заболевания, клинические проявления, характерные для двух выделенных фенотипов ПЛГКА — ПЛГКА+К и ПЛГКА-К. Выявлены основные НПВП-триггеры. Определены НПВП с наибольшим профилем безопасности.

Обсуждение основного результата исследования

По нашим данным, наиболее часто ЛГ немедленного типа к НПВП проявляется в виде ПЛГ (70,9%), среди которых ПЛГКА отмечена в 75,6% случаев. Таким образом, ПЛГКА является самым частым проявлением ЛГ немедленного типа к НПВП, что показано и в других исследованиях [3, 5, 16].

Согласно проведённым ранее исследованиям, у женщин ПЛГКА развивается чаще, чем у мужчин [7, 8], что показано и в нашей работе. Мы выделили фенотипы ПЛГКА с сопутствующей хронической крапивницей и без неё, и в этих группах отметили различие в соотношении женщин и мужчин как при ПЛГКА+К (3,2:1), так и ПЛГКА-К (2:1), с преобладанием лиц женского пола.

В возрасте дебюта ЛГ к НПВП между ПЛГКА+К и ПЛГКА-К статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$, критерий Вилкоксона), при этом дебют ПЛГКА+К у женщин отмечен в более позднем возрасте (Ме 32,0 года), чем у мужчин (Ме 16,0 лет) ($p < 0,01$, U-тест). При ПЛГКА-К статистически достоверной разницы в возрасте дебюта у мужчин и женщин не выявлено.

Отмечено, что у мужчин ПЛГКА+К (Ме 16,0 лет) манифестирует раньше, чем ПЛГКА-К (Ме 24,0 года) ($p = 0,01$, U-тест). У женщин ПЛГКА+К манифестирует позже (Ме 32,0 года), чем ПЛГКА-К (Ме 27,0 лет) (статистически недостоверно, $p > 0,05$, U-тест). У женщин ПЛГКА+К встречается достоверно чаще (в 4,8 раза), чем ПЛГКА-К, при этом у мужчин ПЛГКА-К встречается достоверно чаще (в 4,8 раза), чем ПЛГКА+К. У детей подобной тенденции не выявлено.

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам в группах ПЛГКА+К и ПЛГКА-К встречается примерно в одинаковом проценте случаев как у детей (35,3–39,1%), так и у взрослых (27,9–29,6%).

Характерной особенностью ПЛГКА, как и ЛГ немедленного типа к НПВП в целом, являются повторные реакции, которые в данной выборке пациентов отмечены в 83,6–91,7% случаев.

Отмечено также, что реакция после перорального приёма НПВП при ПЛГКА+К развивается в 3,2 раза медленнее, чем при внутримышечном введении, тогда как при ПЛГКА-К реакция развивается в 2,4 раза медленнее. Статистически

достоверной разницы во времени развития реакции после перорального приёма лекарственных препаратов в обеих группах не выявлено ($p > 0,05$, U-тест). Большинство реакций (в среднем 56,2%) после перорального приёма развивается через 10–30 минут, но следует подчеркнуть, что в ряде случаев (4,5%) реакция развивается более чем через 10 часов.

Учитывая клинические проявления ПЛГКА, отмечено, что 134 реакции проявлялись в виде крапивницы и/или ангиоотёка, 15 — в виде анафилаксии (соотношение 8,9:1), т.е. более лёгкие проявления встречались примерно в 9 раз чаще. У детей в группах ПЛГКА+К и ПЛГКА-К основным клиническим проявлением гиперчувствительности является ангиоотёк (56,5 и 70,6% соответственно). Риск развития ангиоотёка у детей в 2 раза выше, чем у взрослых. Наиболее частым проявлением ПЛГКА+К у взрослых является крапивница (47,7%), тогда как при ПЛГКА-К — ангиоотёк (53,5%), при этом риск развития ангиоотёка у взрослых достоверно ниже в группе ПЛГКА-К.

Показано, что основными лекарственными препаратами, вызывающими ПЛГКА, являются метамизол, ацетилсалициловая кислота и производные пропионовой кислоты [11–13]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными. Отмечено, что у детей, как и у взрослых, самыми частыми НПВП-триггерами были метамизол (77; 60,6%), ацетилсалициловая кислота (67; 52,8%) и производные пропионовой кислоты (63; 49,6%). Обращает на себя внимание, что 10,2% пациентов не могли указать конкретный лекарственный препарат, на который была реакция.

ПЛГКА к НПВП, по данным фармакологического анамнеза, отмечена к парацетамолу в 15,8% случаев, к нимесулиду — в 5,6%. ПЛГКА к мелоксикаму отмечена только при ПЛГКА-К — 3,3%. Реакций ПЛГКА к коксибам не отмечено.

После проведённого провокационного дозируемого тестирования с целекоксибом, нимесулидом, мелоксикамом, парацетамолом (если эти препараты не являлись триггерами ЛГ по анамнезу) данных за ЛГ к целекоксибу не получено ни у одного из пациентов, ЛГ к парацетамолу выявлена в 2,5% случаев (только при ПЛГКА-К), к мелоксикаму — в 5,3%, к нимесулиду — в 4,8%.

Ограничения исследования

Отсутствие данных о частоте применения НПВП ограничивает возможность экстраполировать полученные результаты на общую популяцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют расширить представления о реакциях ПЛГ к НПВП, проявляющихся в виде крапивницы и/или ангиоотёка, анафилаксии. Выявлен большой процент повторных реакций, но обнадеживает то, что при данном виде ЛГ тяжёлые проявления ПЛГКА в виде анафилаксии встречаются значительно реже, чем крапивница и ангиоотёк.

Продemonстрировано, что ПЛГКА+К у мужчин дебютирует раньше, чем у женщин, при этом у женщин чаще развивается ПЛГКА+К, у мужчин — ПЛГКА-К.

В нашем исследовании показано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол относятся к лекарственным препаратам с наименьшим риском развития ЛГ при ПЛГКА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Т.Н. Мясникова — концепция и дизайн исследования, формирование групп пациентов с лекарственной гиперчувствительностью к НПВП, тестирование пациентов

с НПВП, оценка результатов, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; Т.В. Некрасова — обзор литературы, написание статьи; Т.С. Романова — обследование пациентов с лекарственной гиперчувствительностью к НПВП; Т.В. Латышева, В.В. Смирнов — редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. T.N. Miasnikova — concept and design of the study, formation of groups of patients with drug hypersensitivity to NSAIDs, performance of drug provocation tests with NSAIDs, evaluation of the results, literature review, writing and editing; T.V. Nekrasova — literature review, writing; T.S. Romanova — examination of patients with drug hypersensitivity to NSAIDs; T.V. Latysheva, V.V. Smirnov — editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs // *J Pain Res*. 2015. Vol. 8. P. 105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160
2. Miniello A., Casella R., Loverre D., et al. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023. Vol. 24, N 8. P. 885–895. doi: 10.2174/1871530323666230907112453
3. Torres M.J., Barrionuevo E., Kowalski M., et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. Vol. 34, N 3. P. 507–524. doi: 10.1016/j.jiac.2014.04.001
4. Doña I., Blanca-Lopez N., Torres M.J., et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012. Vol. 22, N 5. P. 363–371.
5. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S., et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 10. P. 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
6. Blanca-Lopez N., Soriano V., Garcia-Martin E., et al. Nsaid-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies // *J Asthma Allergy*. 2019. Vol. 12. P. 217–233. doi: 10.2147/JAA.S164806
7. Doña I., Blanca-López N., Cornejo-García J.A., et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 1. P. 86–95. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x
8. Özdemir E., Damadoğlu E., Karakaya G., et al. A new classification option for NSAID hypersensitivity: Kalyoncu classification // *Allergol Immunopathol*. 2022. Vol. 50, N 6. P. 122–127. doi: 10.15586/aei.v50i6.693
9. Cavkaytar O., Arik Yilmaz E., Karaatmaca B., et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 167, N 3. P. 211–221. doi: 10.1159/000438992
10. Kidon M., Blanca-Lopez N., Gomes E., et al. EAACI/ENDA position paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents // *Pediatr Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29, N 5. P. 469–480. doi: 10.1111/pai.12915
11. Demir S., Olgac M., Unal D., et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 11. P. 1461–1467. doi: 10.1111/all.12689
12. Pérez-Sánchez N., Doña I., Bogas G., et al. Evaluation of subjects experiencing allergic reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Clinical characteristics and drugs involved // *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 11. P. 1–10. doi: 10.3389/fphar.2020.00503
13. Sánchez-López J., Araujo G., Cardona V., et al. Food-dependent NSAID-induced hypersensitivity (FDNIH) reactions: Unraveling the clinical features and risk factors // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 5. P. 1480–1492. doi: 10.1111/all.14689
14. Calvo Campoverde K., Giner-Muñoz M.T., Martínez Valdez L., et al. [Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. (In Spanish)] // *An Pediatr*. 2016. Vol. 84, N 3. P. 148–153. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.004
15. Воржева, И.И., Черняк, Б.А. Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотёк // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 346–366. EDN: CFBPQE doi: 10.36691/RJA1557
16. Thong B.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in the Asia-Pacific // *Asia Pac Allergy*. 2018. Vol. 8, N 4. P. e38. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e38

REFERENCES

1. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160
2. Miniello A, Casella R, Loverre D, et al. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;24(8):885–895. doi: 10.2174/1871530323666230907112453
3. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):507–524. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.001
4. Doña I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363–371.
5. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
6. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, et al. NSAID-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:217–233. doi: 10.2147/JAA.S164806
7. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):86–95. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x
8. Özdemir E, Damadoğlu E, Karakaya G, et al. A new classification option for NSAID hypersensitivity: Kalyoncu classification. *Allergol Immunopathol*. 2022;50(6):122–127. doi: 10.15586/aei.v50i6.693
9. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(3):211–221. doi: 10.1159/000438992
10. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA position paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):469–480. doi: 10.1111/pai.12915
11. Demir S, Olgac M, Unal D, et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy*. 2015;70(11):1461–1467. doi: 10.1111/all.12689
12. Pérez-Sánchez N, Doña I, Bogas G, et al. Evaluation of subjects experiencing allergic reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Clinical characteristics and drugs involved. *Front Pharmacol*. 2020;11:1–10. doi: 10.3389/fphar.2020.00503
13. Sánchez-López J, Araujo G, Cardona V, et al. Food-dependent NSAID-induced hypersensitivity (FDNIH) reactions: Unraveling the clinical features and risk factors. *Allergy*. 2021;76(5):1480–1492. doi: 10.1111/all.14689
14. Calvo Campoverde K, Giner-Muñoz MT, Martínez Valdez L, et al. [Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. (In Spanish)]. *An Pediatr*. 2016;84(3):148–153. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.004
15. Vorzheva II, Chernyak BA. Drug-induced urticaria and angioedema. *Russ J Allergy*. 2022;19(3):346–366. EDN: CFBPQE doi: 10.36691/RJA1557
16. Thong BY. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in the Asia-Pacific. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(4):e38. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e38

ОБ АВТОРАХ

* Некрасова Татьяна Вадимовна;

адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0009-0002-4837-6624;
e-mail: loriley@mail.ru

Мясникова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8491-195X;
eLibrary SPIN: 4684-3112;
e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Романова Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-3350-3811;
eLibrary SPIN: 8027-8625;
e-mail: ts_romanova@mail.ru

Смирнов Валерий Валерьевич, д-р фарм. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-8232-6682;
eLibrary SPIN: 4171-3871;
e-mail: vall@mail.mipt.ru

Латышева Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1508-0640;
eLibrary SPIN: 4171-3871;
e-mail: tvlat@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Tatiana V. Nekrasova;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115478 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0002-4837-6624;
e-mail: loriley@mail.ru

Tatiana N. Myasnikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-8491-195X;
eLibrary SPIN: 4684-3112;
e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Tatiana S. Romanova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-3350-3811;
eLibrary SPIN: 8027-8625;
e-mail: ts_romanova@mail.ru

Valerii V. Smirnov, Dr. Sci. (Pharm.), Professor;

ORCID: 0000-0002-8232-6682;
eLibrary SPIN: 4171-3871;
e-mail: vall@mail.mipt.ru

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-1508-0640;
eLibrary SPIN: 4171-3871;
e-mail: tvlat@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16907>

Причины и клинические симптомы анафилактических реакций у детей: внедрение в клиническую практику первого в Российской Федерации Педиатрического Московского регистра анафилаксии

А.Н. Пампура^{1, 2}, Н.В. Есакова², С.Б. Зимин¹, Е.И. Ковтун¹, Я.О. Кара¹, Е.С. Бусова¹,
З.С. Бжекшиева¹, М.Е. Леонтьева¹, И.П. Витковская¹, В.В. Горев¹

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия;

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В Российской Федерации долгое время существовала проблема отсутствия регистра анафилаксии как важнейшего инструмента учёта и наблюдения данной группы больных. С 2022 года на базе Морозовской детской больницы запущен первый Педиатрический Московский регистр анафилаксии.

Цель исследования — объективизация и анализ данных Педиатрического Московского регистра анафилаксии с целью определения частоты, причин и особенностей клинических симптомов анафилаксии среди детей Московского региона.

Материалы и методы. Подвергнуты статистическому анализу анкетные данные пациенториентированного опросника 69 детей в возрасте от 0 до 18 лет, которые проспективно были включены в регистр при экстренной госпитализации в связи с анафилаксией.

Результаты. Частота анафилаксии среди детей, экстренно госпитализированных с острыми аллергическими реакциями в стационар за период с мая 2022 по сентябрь 2023 года, составила 5,8%. Большая доля эпизодов анафилаксии (38%) наблюдалась среди подростков 13–18 лет, у 3 пациентов анафилаксия развилась на первом году жизни (минимальный возраст 1 месяц). Среди пациентов с анафилаксией в возрасте до 13 лет преобладали мальчики (70%), среди подростков 13–18 лет — девочки (56%) ($p=0,042$). В 75% случаев анафилаксия развивалась в домашних условиях. У пациентов всех возрастных групп доминировала пищевая анафилаксия (75–91%). Наиболее частым предполагаемым триггером пищевой анафилаксии выступали орехи деревьев (35%) и кондитерские изделия (17%). При развитии анафилаксии 56% детей испытывали симптомы со стороны 4 систем органов и более, наиболее часто со стороны кожи/слизистых (94%), органов дыхательной системы (78%) и ларингеальные симптомы (64%). На этапе скорой медицинской помощи частота верификации диагноза анафилаксии составляла 22%, введения эпинефрина — 54%. Частота использования эпинефрина среди детей в возрасте до 3 лет была ниже относительно подростков 13–18 лет (25 против 76%; $p=0,003$).

Заключение. Данные работы первого в Российской Федерации Педиатрического Московского регистра анафилаксии демонстрируют высокую частоту анафилаксии среди пациентов с острыми аллергическими реакциями. Более 1/3 анафилактических реакций приходится на подростков 13–18 лет, при этом анафилаксия встречается даже на первом месяце жизни. Наиболее часто анафилаксия развивается в домашних условиях, что диктует особую необходимость тщательного обучения пациентов правилам элиминации триггера. Доминирующей причиной анафилаксии у детей в России независимо от возраста являются пищевые аллергены, из них на орехи деревьев приходится 1/3 случаев.

Ключевые слова: анафилаксия; дети; аллергия; эпинефрин; триптаза; анафилактическая реакция; регистр.

Как цитировать:

Пампура А.Н., Есакова Н.В., Зимин С.Б., Ковтун Е.И., Кара Я.О., Бусова Е.С., Бжекшиева З.С., Леонтьева М.Е., Витковская И.П., Горев В.В. Причины и клинические симптомы анафилактических реакций у детей: внедрение в клиническую практику первого в Российской Федерации Педиатрического Московского регистра анафилаксии // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 203–215. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16907>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16907>

Causes and clinical symptoms of anaphylactic reactions in children: implementation into clinical practice of the first Pediatric Moscow Anaphylaxis Registry in the Russian Federation

Alexander N. Pampura^{1,2}, Natalia V. Esakova², Sergey B. Zimin¹, Ekaterina I. Kovtun¹, Yanina O. Kara¹, Elena S. Busova¹, Zareta S. Bzhekshieva¹, Marina E. Leonteva¹, Irina P. Vitkovskaya¹, Valery V. Gorev¹

¹ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: For a long time in the Russian Federation, there was a problem of the lack of registry of anaphylaxis, as the most important tool for recording and monitoring this group of patients. Since 2022, the first Pediatric Moscow Anaphylaxis Registry has started working at the Morozov Children's Hospital.

AIM: Objectification and analysis of data from the Pediatric Moscow Anaphylaxis Registry to determine the frequency, causes and characteristics of anaphylaxis clinical symptoms among children of the Moscow region.

MATERIALS AND METHODS: The statistical analysis of the questionnaire data of the patient-oriented questionnaire of 69 children aged 0 to 18 years, who were prospectively included in the Register during emergency hospitalization due to anaphylaxis, was carried out.

RESULTS: The incidence of anaphylaxis among children hospitalized with acute allergic reactions from May 2022 to September 2023 was 5.8%. A higher percentage of anaphylaxis episodes (38%) were observed among adolescents aged 13–18 years, three patients developed anaphylaxis in the first year of life (minimum age 1 month). Boys (70%) prevailed among patients with anaphylaxis under the age of 13, and girls (56%) prevailed among adolescents aged 13–18 ($p=0.042$). In 75%, anaphylaxis developed at home. For patients of all age groups, food anaphylaxis was dominant (75–91%). Tree nuts were the most common suspected trigger of food anaphylaxis — 35% of reactions, and confectionery products in 17% of cases. With anaphylaxis, 56% of children experienced symptoms from four or more organ systems, the most common symptoms were from the skin/mucous (94%), respiratory organs (78%) and laryngeal symptoms (64%). At the stage of emergency medical care, the frequency of diagnosis of anaphylaxis was 22%, and the administration of epinephrine was 54%. The frequency of epinephrine use among children under 3 years of age was lower compared to adolescents aged 13–18 years (25% vs 76%, $p=0.003$).

CONCLUSION: The data from the work of the first Pediatric Moscow Anaphylaxis Registry in the Russian Federation demonstrate a high incidence of anaphylaxis among patients with acute allergic reactions. More than 1/3 of anaphylactic reactions occur in adolescents aged 13–18 years, while anaphylaxis occurs even in the first month of life. Anaphylaxis most often develops at home, which dictates the special need for careful training of patients in the rules of elimination of the trigger. The dominant cause of anaphylaxis in children in the Russian Federation, regardless of age, are food allergens, tree nuts induce anaphylaxis in more than 1/3 of cases. The frequency of diagnosis of anaphylaxis at the stage of emergency medical care does not exceed 22%, administration of epinephrine — 54%, minimal use of epinephrine is observed among children under 3 years of age.

Keywords: anaphylaxis; children; allergy; survey; epinephrine; tryptase; anaphylactic reaction; registry.

To cite this article:

Pampura AN, Esakova NV, Zimin SB, Kovtun EI, Kara YaO, Busova ES, Bzhekshieva ZS, Leonteva ME, Vitkovskaya IP, Gorev VV. Causes and clinical symptoms of anaphylactic reactions in children: implementation into clinical practice of the first Pediatric Moscow Anaphylaxis Registry in the Russian Federation. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):203–215. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16907>

ОБОСНОВАНИЕ

Анафилаксия представляет собой системную реакцию гиперчувствительности, характеризующую быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих симптомов, которые могут привести к смерти [1–3]. Установление диагноза анафилаксии у детей представляется достаточно сложной проблемой, что связано с рядом аспектов: первый в жизни эпизод реакции, некоторые особенности клинических проявлений анафилаксии в раннем возрасте, сложности интерпретации симптомов и непредсказуемый сценарий их развития, анафилаксии при первом употреблении продукта и др. К сожалению, в Российской Федерации, как и ряде других стран, существует проблема гиподиагностики анафилаксии [4, 5]. По данным проведенного нами международного опроса врачей (2021 г.), включая российских специалистов, по диагностике и лечению анафилаксии у детей, гиподиагностика заболевания достигает 50%, но даже при правильной постановке диагноза в половине случаев пациентам не назначается эпинефрин [6].

В Москве, как и в целом по России, несмотря на очевидную актуальность рассматриваемой жизнеугрожающей нозологии, нет достоверных эпидемиологических данных в отношении заболеваемости, её частоты и летальности. Проблема долгое время была напрямую связана с отсутствием как в регионах страны, так и на федеральном уровне регистра пациентов с тяжёлыми острыми аллергическими реакциями как важнейшего инструмента учёта и объективизации данной группы больных и их всесторонней поддержки.

Опыт регистров, особенно проспективных, существующих в ряде развитых стран [7–9], позволяет оптимизировать оказание помощи больным анафилаксией, объективизирует эпидемиологические данные, способствует повышению уровня знаний и навыков врачей, обосновывает стратегию профилактики. Более того, анализ клинико-лабораторных данных регистра в совокупности с результатами инновационных исследований может быть полезным в разработке новых методов терапии анафилаксии. В этой связи в 2022 году на базе Морозовской детской городской клинической больницы (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ») при поддержке гранта Правительства Москвы был разработан и реализуется научно-практический проект «Эпидемиология и триггеры тяжёлых острых аллергических реакций в разработке биомаркеров развития жизнеугрожающих состояний и системы снижения рисков их развития». В рамках данного проекта разработан и запущен в мае 2022 года Педиатрический Московский регистр анафилаксии, который позволил не только интегрировать в практику цифровой опросник, систематизирующий данные в отношении эпизодов анафилаксии, но и оптимизировать диспансерное наблюдение данной группы пациентов и прицельно объективно анализировать эпидемиологию, триггеры и практически значимые клинико-иммунологические аспекты анафилаксии у детей Московского региона.

Цель исследования — объективизация и анализ данных Педиатрического Московского регистра анафилаксии для определения частоты, спектра триггеров и особенностей клинических симптомов анафилаксии с учётом возрастных и гендерных факторов у детей Московского региона. Кроме того, важной задачей исследования является оценка реальной клинической практики в отношении частоты постановки диагноза анафилаксии у детей и использования эпинефрина в её лечении на догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Научно-исследовательская работа представляет собой проспективную оценку и анализ данных пациенториентированного опросника детей в возрасте от 0 до 18 лет, которые в период с мая 2022 по сентябрь 2023 года экстренно госпитализировались в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в связи с острым эпизодом анафилаксии и были включены в Педиатрический Московский регистр анафилаксии.

Критерии соответствия

В регистр анафилаксии включаются пациенты из числа детей, поступающих экстренно в стационар ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в связи с эпизодом анафилаксии. Диагноз анафилаксии выставляется врачом аллергологом-иммунологом непосредственно при экстренной госпитализации на основании общепринятых диагностических критериев, тяжесть анафилаксии определяется по стандартным критериям тяжести [1–3]. Диагноз анафилаксии подтверждается независимым мнением двух экспертов в области анафилаксии.

Основной исход исследования

Для систематизации данных при включении пациента в регистр анафилаксии врач заполняет онлайн пациенториентированную анкету-опросник, которая содержит следующие основные разделы: паспортные данные; основной диагноз; общий и аллергологический анамнез, включающий характеристику эпизодов анафилаксии (место развития реакции, триггер, кофакторы, симптомы, время и тяжесть их развития, проводимое лечение [самопомощь, скорая медицинская помощь], время купирования симптомов, диагноз бригады скорой медицинской помощи).

В настоящем исследовании прицельно были подвergнуты статистическому анализу анамнестические и клинические данные пациентов, включаемых в регистр проспективно при экстренной госпитализации в связи с анафилаксией. Дети с сомнительным диагнозом анафилаксии в настоящий анализ не включались.

Этическая экспертиза

При включении пациентов в регистр анафилаксии информированное согласие было получено от всех пациентов старше 15 лет и от родителей/опекунов пациентов в возрасте до 15 лет. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по этике при ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 6/21).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля (Me [Q1; Q3]). Распределение качественных признаков описывалось с помощью абсолютных и относительных частот. Статистическую значимость различий при сравнении несвязанных групп по доле (частоте признака) вычисляли с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Критической величиной уровня статистической значимости различий считали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

За период с мая 2022 по сентябрь 2023 года в цифровом Педиатрическом Московском регистре анафилаксии зарегистрировано 69 детей, из них 28 (41%) девочек и 41 (59%) мальчик, поступивших экстренно в стационар ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в связи с эпизодом анафилаксии. Медиана возраста пациентов составила 11,7 года (табл. 1).

Гендерные и возрастные характеристики пациентов

В связи с анафилаксией госпитализированы 38% ($n=26$) пациентов в возрасте от 13 до 18 лет, 62% ($n=43$) — от 0–13 лет, при этом доля детей по возрастам варьировала от 16 до 23%. Среди пациентов в возрасте до 13 лет ($n=43$) преобладали мальчики ($n=30$, 70%), среди подростков

13–18 лет, напротив, доминировали девочки ($n=15$, 56%); получены статистически значимые различия между возрастными группами ($p=0,042$) (см. табл. 1; рис. 1).

У 3 пациентов анафилаксия развилась на первом году жизни, минимальный возраст ребёнка с анафилаксией составил 1 месяц.

Основные результаты исследования

Частота анафилаксии

Всего за период с мая 2022 по сентябрь 2023 года в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» экстренно поступило 1189 пациентов с острыми аллергическими реакциями (код диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: L50.0, L50.1, L50.2, L50.3, L50.8, L50.9, T78.0, T78.2, T78.3, T78.4), при этом на долю анафилактических реакций пришлось 5,8% (рис. 2).

Место развития реакций

У 78% ($n=54$) пациентов анафилаксия развилась впервые, у 22% ($n=15$) настоящий эпизод анафилактической реакции был повторным. В 75% ($n=52$) случаев эпизод анафилаксии развивался у ребёнка в домашних условиях, в 10% — на улице; частота анафилаксии в школе или местах общественного питания достигала 6%, в гостях — 3%.

Предполагаемые триггеры анафилаксии

Под предполагаемым триггером анафилаксии первично понимали фактор, с которым пациенты или их родители связывали развитие настоящего эпизода анафилаксии, что учитывалось при проспективном включении пациента в регистр и указывалось при заполнении врачом анкеты-опросника. Данный подход обусловлен пациентоориентированностью регистра и его проспективным характером, в частности, невозможностью в течение кратковременной госпитализации однозначно установить причинно-значимый агент.

Наиболее значимыми предполагаемыми триггерами анафилаксии являлись различные пищевые аллергены — 84% ($n=58$) реакций, в 4,3% ($n=3$) случаев — лекарственные препараты (кромоглициевая кислота, интерферон альфа-2, комбинированный спазмоанальгетик),

Таблица 1. Возраст и пол пациентов, госпитализированных в связи с анафилаксией
Table 1. Age and gender of patients hospitalized with anaphylaxis

Группы	Число детей, n (%)	Пол, мальчики/девочки	Средний возраст, лет Me [Q1; Q3]
Общая группа	69	41/28	11,7 [3,5; 15,1]
Группы по возрасту, лет			
• от 0 до 3	16 (23)	13/3	2 [1,2; 2,4]
• от 3 до 7	11 (16)	7/4	4,9 [4; 5,5]
• от 7 до 13	16 (23)	10/6	11,6 [9,2; 12,3]
• от 13 до 18	26 (38)	11/15	15,6 [14,2; 17,3]

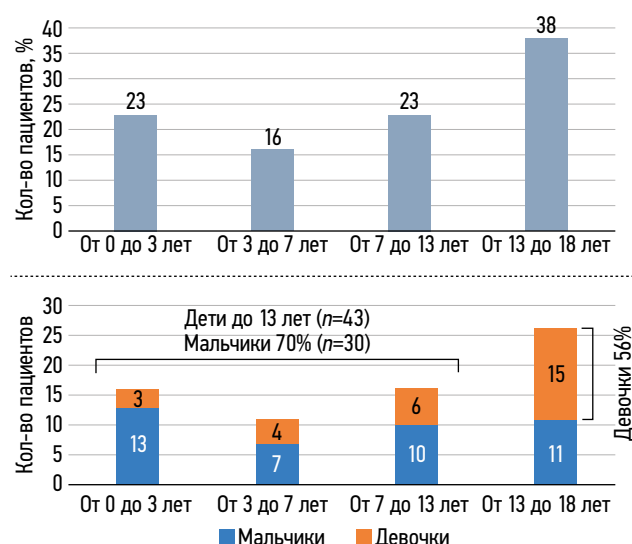


Рис. 1. Распределение пациентов, госпитализированных в связи с анафилаксией, по возрасту и полу ($n=69$).

Fig. 1. Distribution of patients hospitalized with anaphylaxis, depending on age and gender ($n=69$).

в 1,4% ($n=1$) — ужаление перепончатокрылым насекомым (оса); в 6% ($n=4$) случаев четкой связи анафилактической реакции с каким-либо триггером не выявлялось (табл. 2). Кроме того, у 3 пациентов развитие анафилаксии имело место после вероятного контакта с непищевым триггером — травой, жидким мылом на основе череды, новым постельным бельём.

Среди пациентов всех возрастных групп доминировала пищевая анафилаксия, частота которой варьировала от 75 до 91%. Инсектная анафилаксия встречалась только в группе детей от 3 до 7 лет (9%); анафилаксия без установленного триггера имела место у пациентов в возрасте 7 лет и старше, частота её составляла 8–13%. Анафилаксия к лекарственным препаратам и при контакте с непищевыми триггерами встречалась в возрастных группах от 0 до 3 лет и у пациентов от 7 лет, доля таких реакций составляла 4–6%.

Предполагаемые триггеры пищевой анафилаксии

Предполагаемые пищевые триггеры, с которыми пациенты или их родители связывали развитие симптомов анафилаксии, представлены в табл. 3. Среди всех случаев пищевой анафилаксии системная реакция у 1 ребёнка

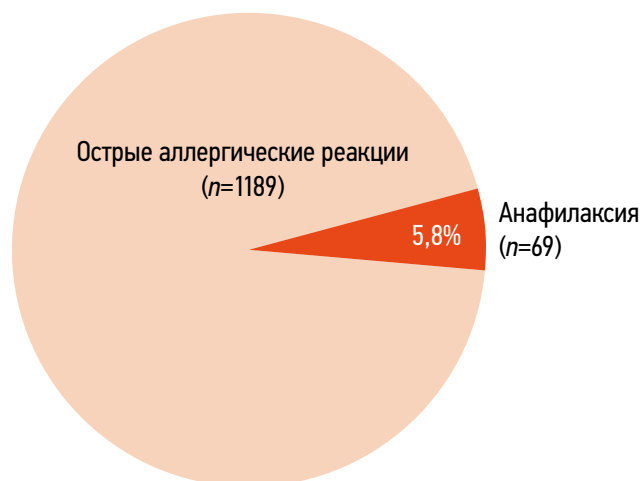


Рис. 2. Частота анафилаксии среди экстренно госпитализированных пациентов с острыми аллергическими реакциями ($n=1189$).

Fig. 2. Frequency of anaphylaxis among emergency hospitalized patients with acute allergic reactions ($n=1189$).

развилась при ингаляционном поступлении аллергена (кулинарная обработка рыбы), остальные реакции возникали при пероральном употреблении продукта. Наиболее частым триггером пищевой анафилаксии выступали орехи деревьев (фисташки, кедр, миндаль, фундук, кешью, грецкий орех) — 35% реакций, в 17% случаев — кондитерские изделия (торты, конфеты, пирожное и др.), имеющие поликомпонентный состав и, таким образом, крайне высокий риск наличия скрытых аллергенов (следовые количества орехов, арахиса, кунжута, молока, куриного яйца, пшеницы и др.); в 12 и 7% случаев причиной анафилаксии являлись коровье молоко и куриное яйцо соответственно (см. табл. 3). Анафилаксия к рыбе/морепродуктам и овощам (капуста, морковь) не превышала 5%, к арахису и фруктам (киви, голубика) — 4%; единичные анафилактические реакции имели место после употребления говядины (бульон), мёда и семян подсолнечника. Кроме того, у 3 пациентов анафилактические реакции, по слов пациентов/родителей, развились после употребления газированных напитков.

У пациентов в возрасте до 3 лет наиболее часто анафилаксия развивалась после употребления кондитерских

Таблица 2. Предполагаемые триггеры анафилаксии в общей группе пациентов и в группах детей различного возраста

Table 2. The suspected triggers of anaphylaxis in the general group of patients and in groups of children of different ages

Триггер анафилаксии	Группы, возраст, лет				
	Общая $n=69$ (%)	0–3 $n=16$ (%)	3–7 $n=11$ (%)	7–13 $n=16$ (%)	13–18 $n=26$ (%)
Пищевые аллергены	58 (84)	14 (88)	10 (91)	12 (75)	22 (84)
Лекарственные препараты	3 (4,3)	1 (6)	–	1 (6)	1 (4)
Ужаление насекомым	1 (1,4)	–	1 (9)	–	–
Контакт с непищевыми триггерами	3 (4,3)	1 (6)	–	1 (6)	1 (4)
Причина неизвестна	4 (6)	–	–	2 (13)	2 (8)

Таблица 3. Предполагаемые триггеры пищевой анафилаксии в общей группе детей и группах пациентов разного возраста
Table 3. Suspected triggers of food anaphylaxis in the general group of children and for groups of patients of different ages

Триггеры пищевой анафилаксии	Группы, возраст, лет				
	Общая n=58 (%)	0–3 n=14 (%)	3–7 n=10 (%)	7–13 n=12 (%)	13–18 n=22 (%)
Орехи деревьев	20 (35)	2 (15)	6 (60)	3 (25)	9 (40)
Кондитерское изделие	10 (17)	5 (36)	-	1 (8)	4 (17)
Коровье молоко	7 (12)	3 (21)	1 (10)	2 (18)	1 (5)
Куриное яйцо	4 (7)	3 (21)	1 (10)	-	-
Рыба и/или морепродукты	3 (5)	-	1 (10)	1 (8)	1 (5)
Овощи	3 (5)	1 (7)	-	-	2 (8)
Газированные напитки	3 (5)	-	-	3 (25)	-
Арахис	2 (4)	-	-	1 (8)	1 (5)
Фрукты/ягоды	2 (4)	-	1 (10)	-	1 (5)
Пшеница	1 (2)	-	-	-	1 (5)
Говядина	1 (2)	-	-	-	1 (5)
Мёд	1 (2)	-	-	1 (8)	-
Семена подсолнечника	1 (2)	-	-	-	1 (5)

изделий (36%), следующими по значимости триггерами выступали молоко и куриное яйцо — 21% реакций, частота которых с увеличением возраста имела стойкую тенденцию к снижению. В группах детей 3–18 лет доминирующей причиной анафилаксии являлись орехи деревьев: максимальная частота выявлена в группе пациентов от 3 до 7 лет, где она достигала 60% и была достоверно выше относительно детей более младшего возраста (15%; $p=0,03$). Кроме того, в группе пациентов 7–13 лет значимой причиной анафилаксии, со слов пациентов/родителей, выступали газированные напитки: частота таких реакций составила 25%.

Клиническая картина анафилаксии

При развитии анафилаксии у 13% ($n=9$) детей отмечались симптомы со стороны двух систем органов, у 31% ($n=21$) в анафилактической реакции были задействованы три системы органов, 56% ($n=39$) детей испытывали симптомы со стороны четырёх и более систем органов (рис. 3). У всех детей в возрасте до 3 лет анафилаксия характеризовалась вовлечением не менее трёх систем органов.

Клиническая картина анафилаксии в общей группе детей наиболее часто манифестировала симптомами поражения со стороны кожи/слизистых (94%) и органов дыхательной системы (78%). Симптомы вовлечения гортани, которые в новых критериях Всемирной организации по аллергии при анафилаксии (World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance, WAOAG [3]) рассматриваются в рамках важных диагностических критериев анафилаксии, в текущем анализе учитывались отдельно и составили 64% случаев. Частота симптомов со стороны гастроинтестинальной системы составила 55%, поражения центральной

Задействование систем органов при анафилаксии, % пациентов

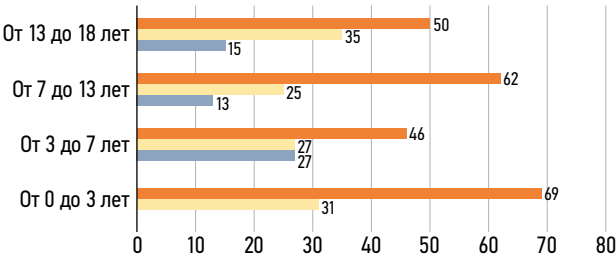
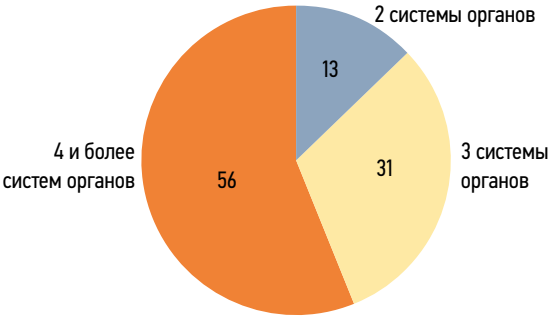


Рис. 3. Частота вовлечения различного количества систем органов при развитии анафилаксии в общей группе детей и группах пациентов разного возраста ($n=69$).

Fig. 3. The frequency of involvement of a different number of organ systems in anaphylaxis in the general group of children and in groups of patients of different ages ($n=69$).

нервной системы — 48%, сердечно-сосудистой системы — 43% (табл. 4).

Наиболее частым проявлением анафилаксии со стороны кожи/слизистых являлся ангиоотёк различной локализации (82%), со стороны респираторного тракта — удушье/затруднение дыхания (67%), ларингеальные симптомы в 75% случаев проявлялись затруднением/беслезненностью глотания, гастроинтестинальные проявления

Таблица 4. Частота вовлечения систем органов при развитии анафилаксии в общей группе пациентов и в группах детей различного возраста**Table 4.** The frequency of involvement of organ systems in anaphylaxis in the general group of patients and in groups of children of different ages

Вовлечённая система	Группы, возраст, лет				
	Общая <i>n</i> =69 (%)	0–3 <i>n</i> =16 (%)	3–7 лет <i>n</i> =11 (%)	7–13 <i>n</i> =16 (%)	13–18 <i>n</i> =26 (%)
Кожа/слизистые	65 (94)	16 (100)	10 (91)	16 (100)	23 (88)
Органы дыхательной системы	54 (78)	12 (75)	7 (64)	11 (69)	24 (92)
Ларингеальные симптомы	44 (64)	9 (56)	6 (55)	12 (75)	17 (65)
Гастроинтестинальный тракт	38 (55)	11 (69)	8 (72)	8 (72)	11 (42)
Центральная нервная система	33 (48)	12 (75)	6 (55)	4 (25)	11 (42)
Сердечно-сосудистая система	30 (43)	8 (50)	4 (36)	6 (38)	12 (46)

в 76% манифестировали рвотой (табл. 5). Частым симптомом со стороны центральной нервной системы являлась сонливость/вялость (76%), в единичных случаях имели место тремор и чувство страха смерти. Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы у 57% пациентов проявлялись головокружением, у 40% детей фиксировалась гипотензия.

Для групп пациентов различного возраста частота вовлечённости систем органов при развитии анафилаксии несколько варьировала (см. табл. 5). Так, среди пациентов в возрасте 13–18 лет отмечалась меньшая частота симптомов со стороны кожи/слизистых (88%) и гастроинтестинального тракта (42%), максимальная частота задействования респираторного тракта (92%) в сравнении с детьми более младшего возраста. Наибольшая частота ларингеальных симптомов имела место в группе пациентов от 7 до 13 лет (75%). Высокая частота симптомов со стороны

центральной нервной системы отмечена в группе детей до 3 лет, при этом получены статистически значимые различия в сравнении с пациентами в возрасте от 7 до 13 лет (75 против 25%; $p=0,007$). Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы в группах варьировали от 36 до 50%.

Диагностика и лечение анафилаксии на догоспитальном этапе

В рамках самопомощи лишь один пациент с ранее верифицированным диагнозом анафилаксии получил инъекцию эпинефрина.

На догоспитальном этапе эпинефрин в качестве скорой медицинской помощи в лечении анафилаксии был введён 37 (54%) пациентам. Наибольшая частота введения эпинефрина определялась у подростков 13–18 лет ($n=19$; 73%), наименьшая — у детей в возрасте от 0 до 3 лет ($n=4$; 25%), получены статистически значимые различия между

Таблица 5. Клинические симптомы анафилаксии**Table 5.** Clinical symptoms of anaphylaxis

Вовлечённая система	Клинические симптомы	<i>n</i> (%)
Кожа/слизистые <i>n</i> =65	Ангиоотёк губ/шеи/век/языка	53 (82)
	Крапивница/сыпь	37 (57)
	Чувство жара	8 (12)
Органы дыхательной системы <i>n</i> =54	Удушье/затруднение дыхания	36 (67)
	Кашель	24 (44)
	Свистящее дыхание	8 (15)
	Заложенность носа/чихание/ринорея	2 (4)
Ларингеальные симптомы <i>n</i> =44	Затруднение/болезненность глотания	33 (75)
	Осиплость/исчезновение голоса	15 (34)
Гастроинтестинальный тракт <i>n</i> =38	Рвота	29 (76)
	Боли в животе	15 (39)
	Диарея	3 (8)
Центральная нервная система <i>n</i> =33	Сонливость/вялость	25 (76)
	Спутанность/потеря сознания	9 (27)
	Страх смерти	1 (3)
	Тремор	1 (3)
Сердечно-сосудистая система <i>n</i> =30	Головокружение	17 (57)
	Гипотензия	12 (40)
	Тахикардия	1 (3)

группами ($p=0,003$) (рис. 4). В общей группе детей в 59% ($n=41$) и 78% ($n=54$) случаев для купирования симптомов анафилаксии применялись антигистаминные и глюкокортикоидные препараты соответственно. Диагноз анафилаксии на этапе скорой медицинской помощи выставлен лишь 15 (22%) пациентам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Настоящее исследование, проведённое в рамках работы Педиатрического Московского регистра анафилаксии, позволило проспективно оценить частоту, широкий спектр триггеров и особенности клинических симптомов анафилаксии с учётом возрастных и гендерных различий детей Московского региона. Более того, получены данные в отношении частоты постановки диагноза анафилаксии у детей и использования эпинефрина в лечении нозологии на догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи, что, несомненно, важно для объективной оценки существующих проблем в реальной клинической практике.

Обсуждение основного результата исследования

На сегодняшний день в большинстве стран мира отмечена тенденция глобального увеличения числа госпитализаций как в связи с анафилаксией в целом, так и анафилаксией к различным триггерам [10, 11]. В настоящем исследовании частота анафилаксии среди детей, экстренно

госпитализированных с острыми аллергическими реакциями в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за период с мая 2022 по сентябрь 2023 года, составила 5,8%. Данные показатели оказались несколько ниже результатов, продемонстрированных нами ранее в ретроспективной работе, где частота анафилаксии за пятилетний период среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями, составила 7,18% [12]. Подобные различия могут быть связаны с методологическими особенностями настоящего исследования, в частности коротким периодом включения пациентов, наличием обученного в отношении анафилаксии врачебного персонала и независимого мнения двух экспертов, а также проспективной оценкой симптомов, которая, несомненно, определяет более высокую достоверность диагноза.

При анализе гендерных и возрастных характеристик в общей группе детей с анафилаксией преобладал мужской пол (59%), что согласуется с данными большинства исследований, включая регистры анафилаксии разных стран, где более чем в половине случаев педиатрической анафилаксии страдают лица мужского пола [7–9, 12–15]. По нашим данным, эта тенденция сохранялась также среди пациентов в возрасте до 13 лет (70% мальчиков), однако среди подростков 13–18 лет, напротив, доминировал женский пол (56%). Схожие результаты показаны Y. Wang и соавт. [10] в масштабном систематическом обзоре, где среди мальчиков в возрасте до 10 лет наблюдалась более высокая частота анафилаксии, чем у девочек, однако с возраста 10 лет и старше у девочек частота анафилаксии была сопоставимой или более высокой относительно мужского пола. Кроме того, для взрослых пациентов с анафилаксией также характерно превалирование женского пола [7, 9].

Согласно оценке возрастных групп пациентов с анафилаксией, 62% реакций приходилось на пациентов до 13 лет, 1/3 (38%) — на школьников 13–18 лет, минимальный возраст на первом году жизни составил 1 месяц. По данным большинства сообщений, значительная доля анафилактических реакций наблюдается в дошкольном (15,5–78,2%) или раннем школьном (12–35,1%) возрасте, среди подростков, напротив, частота анафилаксии несколько снижается (5,7–27,2%), при этом показатели в разных исследованиях сильно варьируют в зависимости от численности выборки [7, 8, 14, 16].

По результатам большинства работ, более чем в половине случаев (57,6–65%) анафилаксия развивается в домашних условиях [7, 13, 16]. По данным нашего регистра, частота таких реакций достигает 75%; кроме того, в 10% случаев анафилаксия может возникать на улице, до 6% — в школе или местах общественного питания. Столь высокая доля анафилаксии в домашних условиях связана с непредвиденностью первого в жизни эпизода анафилактической реакции, что диктует необходимость более высокого внимания со стороны ребёнка и его родителей к элиминации уже известного причинно-значимого триггера.

Частота назначения эпинефрина при анафилаксии, % пациентов



Рис. 4. Частота применения эпинефрина для купирования анафилаксии в общей группе детей и группах пациентов разного возраста.

Fig. 4. Frequency of epinephrine use in anaphylaxis in the general group of children and in groups of patients of different ages.

Наиболее значимыми предполагаемыми триггерами анафилаксии, с которыми пациенты регистра или их родители связывали развитие симптомов, являлись различные пищевые аллергены (84%); анафилаксии к лекарственным препаратам встречалась значительно реже (4,3%), анафилаксия без чёткой связи с каким-либо триггером составила 6%. Доминирующее значение пищевого триггера прослеживается в ряде аналогичных работ (до 96,2%) и является характерным для детей с анафилаксией [7, 8, 12–16]. Вместе с тем важной особенностью пациентов нашего регистра являлось сохранение высокой значимости пищевого триггера для анафилаксии в группах пациентов разного возраста, в то время как в большинстве исследований фиксируют снижение частоты пищевой анафилаксии по мере увеличения возраста детей [7, 16].

Сообщения из разных стран в отношении доминирующих причин пищевой анафилаксии варьируют, что может быть связано с особенностями рациона конкретного региона и возраста пациентов. Так, значимыми триггерами пищевой анафилаксии у детей, по данным педиатрических отделений Турции и регистра Кореи, являются аллергены куриного яйца и молока [7, 16], регистра стран Северной Африки — арахис и куриное яйцо [16], по данным отделений неотложной терапии Испании — молоко и орехи деревьев [13], стран Азии (Бангкок, Таиланд) — рыба/морепродукты и пшеница [15]. По результатам нашей работы, предполагаемой причиной более 1/3 (35%) реакций в общей группе детей, со слов пациента/родителей, выступали орехи деревьев, в 17% случаев — кондитерские изделия (торты, конфеты, пирожное и др.), имеющие поликомпонентный состав и, соответственно, крайне высокий риск наличия скрытых аллергенов (следовые количества орехов, арахиса, кунжута, молока, куриного яйца, пшеницы и др.). Данный факт обосновывает в качестве рекомендации при выписке из стационара исключение поликомпонентных продуктов, произведённых с использованием пищевых технологий. Важно отметить, что доминирующее значение орехов деревьев в развитии анафилаксии уже было зафиксировано нами ранее среди пациентов, госпитализированных в одну из московских больниц [12], что подчёркивает актуальность этих аллергенов для нашего региона. При анализе возрастзависимых особенностей распределения пищевых триггеров настоящего регистра фиксировалась тенденция снижения частоты анафилаксии к молоку и куриному яйцу с увеличением возраста детей; кроме того, в группе пациентов от 3 до 7 лет определялась максимальная частота анафилаксии на орехи деревьев (60%), а среди детей до 3 лет более 1/3 реакций были связаны с употреблением кондитерских изделий.

В ходе работы показано, что при развитии анафилаксии более половины детей (56%) испытывали симптомы со стороны четырёх и более систем органов, около 1/3 (31%) пациентов — со стороны трёх систем. Вместе с тем, по данным ряда аналогичных работ, большая доля анафилактических реакций у детей протекает

с вовлечением двух систем органов [9, 17]. Полученные различия могут быть связаны с проспективным характером настоящего исследования и, как следствие, большей объективизацией клинической картины анафилаксии.

В клинической картине анафилактических реакций регистра наиболее часто имели место симптомы поражения со стороны кожи/слизистых (94%) и органов дыхательной системы (78%), что согласуется с данными большинства работ [7–9, 12–17]. На третьем по частоте месте определялись ларингеальные симптомы (64%), которые исключительно редко анализируются в работах отдельно. Вместе с тем в новых критериях WAOAG (2020) [3] симптомы вовлечения гортани рассматриваются в рамках важных диагностических критериев анафилаксии, и показанная нами столь высокая их частота у детей, безусловно, заслуживает особого внимания клиницистов. Среди возрастных особенностей распределения симптомов анафилаксии нашего регистра можно выделить тенденцию снижения частоты симптомов со стороны кожи/слизистых и гастроинтестинального тракта и максимальную частоту задействования респираторного тракта у подростков 13–18 лет в сравнении с детьми более младшего возраста. Кроме того, в группе детей до 3 лет была зафиксирована самая высокая частота симптомов со стороны центральной нервной системы (75%).

Низкая частота верификации анафилаксии и отсутствие введения эпинефрина при купировании её симптомов, в том числе на догоспитальном этапе скорой медицинской помощи, продолжают оставаться актуальной проблемой по данным большинства регистров и исследовательских работ [7–9, 12–18]. Международный опрос врачей, проведённый нами в 2021 году, показал, что гиподиагностика анафилаксии у детей достигает 50%, но даже при правильной постановке диагноза в половине случаев пациентам не назначается эпинефрин [6], что чаще связано с недостаточным уровнем знаний специалистов [17–20]. Кроме того, по данным G. Pouessel и соавт. [20], к важному фактору, определяющему низкую частоту использования эпинефрина при анафилаксии, относится недооценка тяжести её симптомов. В ходе нашей работы на догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи диагноз анафилаксии был выставлен лишь 22% детей, однако частота введения эпинефрина составила 54%. Эта ситуация, возможно, связана с исключительно коротким временным промежутком, который зачастую недостаточен для верификации диагноза анафилаксии, но при этом врачи скорой медицинской помощи адекватно оценивают тяжесть состояния ребёнка и более чем в половине случаев проводят необходимую терапию. Достоверно чаще (73%) эпинефрин использовался у подростков 13–18 лет в сравнении пациентами в возрасте до 3 лет, где частота его введения была минимальной (25%). Подобное наблюдение, по нашему мнению, связано со сложностями дозирования препарата у детей раннего возраста ввиду отсутствия в Российской Федерации доступности аутоинъекторов эпинефрина и, как следствие, боязнью передозировки и риска развития побочных эффектов.

Ограничения исследования

Следует отметить, что настоящая научно-исследовательская работа имела ряд ограничений, связанных с охватом непродолжительного периода работы регистра, как следствие, ограничением объёма анализируемой выборки пациентов, неравнозначностью рассматриваемых и сравниваемых групп по численности, что в ряде случаев позволяло фиксировать лишь тенденцию без определения достоверности различий. Вместе с тем данные, полученные в ходе настоящего исследования, наглядно демонстрируют опыт работы запущенного первого в Российской Федерации Педиатрического Московского регистра анафилаксии и имеют важное практическое значение, так как прицельно характеризуют особенности анафилаксии (триггеры, симптомы и другие параметры) у детей Московского региона, которые необходимо учитывать. Постепенное увеличение охвата регистром детей, страдающих анафилаксией, позволит минимизировать озвученные ограничения в рамках последующих исследовательских работ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные опыта работы первого в Российской Федерации Педиатрического Московского регистра анафилаксии демонстрируют, что частота анафилаксии среди пациентов, госпитализируемых экстренно в стационар в связи с острыми аллергическими реакциями, достаточно высокая и достигает 5,8%. Более 1/3 анафилактических реакций приходится на подростков 13–18 лет, 62% — на пациентов до 13 лет, при этом анафилаксия встречается даже на первом месяце жизни. Среди пациентов с анафилаксией в возрасте до 13 лет преобладают мальчики, среди подростков 13–18 лет — лица женского пола.

Наиболее часто анафилаксия развивается в домашних условиях, что диктует особую необходимость тщательного обучения врачом пациента и его родителей правилам элиминации причинно-значимого триггера и мерам самопомощи.

Доминирующими триггерами анафилактических реакций у российских детей независимо от их возраста являются пищевые аллергены. Орехи деревьев представляют основным триггером, индуцирующим пищевую анафилаксию более чем в 1/3 случаев; второй по частоте причиной анафилактических реакций являются кондитерские изделия, имеющие крайне высокий риск наличия различных скрытых аллергенов.

При развитии анафилаксии более половины детей испытывают симптомы со стороны четырёх и более систем органов, при этом наиболее часто вовлечены

кожа/слизистые, органы дыхательной системы, глотки и гортани.

На догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи частота верификации диагноза анафилаксии не превышает 22%; введение эпинефрина отмечается в 54% случаев, при этом минимальное его использование наблюдается среди детей первых 3 лет жизни.

Дальнейшая работа Педиатрического Московского регистра анафилаксии и анализ клинико-лабораторных данных пациентов в совокупности с результатами инновационных исследований будут направлены на оптимизацию диагностики и оказания помощи больным анафилаксией, разработку стратегии новых методов терапии и профилактики заболевания, объективизацию эпидемиологических данных и повышение уровня знаний и навыков врачей по данной нозологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке гранта Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0408-1.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Есакова, А.Н. Пампура — концепция и оформление статьи, статистическая обработка и анализ данных; Н.В. Есакова, А.Н. Пампура, Е.С. Бусова, З.С. Бжекшиева, М.Е. Леонтьева, Е.И. Ковтун, Я.О. Кара — сбор информации и написание текста; А.Н. Пампура, С.Б. Зимин, В.В. Горев, И.П. Витковская — редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research was supported by a grant from the Government of Moscow No. 0408-1.

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

Authors' 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. N.V. Esakova, A.N. Pampura — the concept and design of the article, statistical processing and data analysis; N.V. Esakova, A.N. Pampura, E.S. Busova, Z.S. Bzhekshieva, M.E. Leonteva, E.I. Kovtun, Ya.O. Kara, E.Yu. Kononov, S.S. Lushnikov — collecting information and writing the text; A.N. Pampura, S.B. Zimin, V.V. Gorev, I.P. Vitkovskaya — editorial board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анафилактический шок. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Федерация анестезиологов и реаниматологов. 2020. 36 с.
2. Muraro A., Worm M., Alviani C., et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update) // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 2. P. 357–377. doi: 10.1111/all.15032
3. Cardona V., Ansotegui I.J., Ebisawa M., et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance, 2020 // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 10. P. 100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
4. Esakova N., Treneva M., Okuneva T., Pampura A.N. Food anaphylaxis: Reported cases in Russian Federation children // *Am J Public Health Res*. 2015. Vol. 3, N 5. P. 187–191. doi: 10.12691/ajphr-3-5-2
5. Лепешкова Т.С. Анализ распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 2. С. 46–54. EDN: GSWVWJ doi: 10.36691/RJA1427
6. Пампура А.Н., Есакова Н.В., Долотова Д.Д., и др. Результаты оценки международного тестирования «Острые реакции у детей» среди врачей различных специальностей // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 29–40. EDN: HLRWBM doi: 10.36691/RJA1589
7. Jeong K., Ye Y.M., Kim S.H., et al. A multicenter anaphylaxis registry in Korea: Clinical characteristics and acute treatment details from infants to older adults // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 8. P. 100449. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100449
8. Tarczoń I., Jedyńak-Wąsowicz U., Lis G., et al. Intervention in anaphylaxis: The experience of one paediatric centre based on NORA reports // *Adv Dermatol Allergol*. 2021. Vol. 38, N 2. P. 235–243. doi: 10.5114/ada.2019.89715
9. Poziomkowska-Gęsicka I., Kurek M. Clinical manifestations and causes of anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the Anaphylaxis Registry in West Pomerania Province in Poland // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, N 8. P. 2787. doi: 10.3390/ijerph17082787
10. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 6. P. 1063–1080. doi: 10.1111/all.12702
11. Turner P.J., Campbell D.E., Motosue M.S., Campbell R.L. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027
12. Есакова Н.В., Захарова И.Н., Османов И.М., и др. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ // *Вопросы детской диетологии*. 2022. Т. 20, № 4. С. 21–30. EDN: QYKHCW doi: 10.20953/1727-5784-2022-4-21-30
13. Olabbari M., Sanz N., Gonzalez-Peris S., et al. Characteristics of pediatric emergency department presentations of anaphylaxis in Spain // *Pediatric Emergency Care*. 2023. Vol. 39, N 10. P. 755–759. EDN: NPSIGI doi: 10.1097/PEC.0000000000003039
14. Yagmur I.T., Celik I.K., Topal O.Y., et al. The etiology, clinical features, and severity of anaphylaxis in childhood by age groups // *Int Arch Allergy Immunol*. 2022. Vol. 183, N 6. P. 600–610. EDN: YJIPQC doi: 10.1159/000521063
15. Nantane R., Suratannon N., Chatchatee P. Characteristics and laboratory findings of food-induced anaphylaxis in children: Study in an asian developing country // *Int Arch Allergy Immunol*. 2022. Vol. 183, N 1. P. 59–67. doi: 10.1159/000518319
16. Chippendale S., Reichmuth K., Worm M., Levin M. Pediatric anaphylaxis in South Africa // *World Allergy Organ J*. 2022. Vol. 15, N 9. P. 100666. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100666
17. Vamvakaris K., Koumpoura A., Farmaki M., et al. Diagnosis, management and prescription practices of adrenaline in children with food-induced anaphylaxis: Audit in a specialized pediatric allergy department // *J Pers. Med*. 2022. Vol. 12, N 9. P. 1477. EDN: AJHTTK doi: 10.3390/jpm12091477
18. Grabenhenrich L.B., Dölle S., Ruëff F., et al. Epinephrine in severe allergic reactions: The European Anaphylaxis Register // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 6. P. 1898–1906. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.026
19. González-Díaz S.N., Villarreal-González R.V., Fuentes-Laraal E.I., et al. Knowledge of healthcare providers in the management of anaphylaxis // *World Allergy Organ J*. 2021. Vol. 14, N 11. P. 100599. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100599
20. Pouessel G., Antoine M., Pierache A., et al. Factors associated with the underuse of adrenaline in children with anaphylaxis // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51, N 5. P. 726–729. doi: 10.1111/cea.13821

REFERENCES

1. *Anaphylactic shock*. Clinical recommendations. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, Federation of Anaesthesiologists and Resuscitators. 2020. 36 p. (In Russ).
2. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–377. doi: 10.1111/all.15032
3. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance, 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
4. Esakova N, Treneva M, Okuneva T, Pampura AN. Food anaphylaxis: Reported cases in Russian Federation children. *Am J Public Health Res*. 2015;3(5):187–191. doi: 10.12691/ajphr-3-5-2
5. Lepeshkova TS. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg. *Russ J Allergy*. 2021;18(2):46–54. EDN: GSWVWJ doi: 10.36691/RJA1427
6. Pampura AN, Esakova NV, Dolotova DD, et al. The results of the evaluation of the international testing "acute reactions in children" among doctors of various specialties. *Russ J Allergy*. 2023;20(1):29–40. EDN: HLRWBM doi: 10.36691/RJA1589
7. Jeong K, Ye YM, Kim SH, et al. A multicenter anaphylaxis registry in Korea: Clinical characteristics and acute treatment details from infants to older adults. *World Allergy Organization J*. 2020;13(8):100449. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100449
8. Tarczoń I, Jedyńak-Wąsowicz U, Lis G, et al. Intervention in anaphylaxis: The experience of one paediatric centre based

on NORA reports. *Adv Dermatol Allergol.* 2021;38(2):235–243. doi: 10.5114/ada.2019.89715

9. Poziomkowska-Gesicka I, Kurek M. Clinical manifestations and causes of anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the Anaphylaxis Registry in West Pomerania Province in Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2787. doi: 10.3390/ijerph17082787

10. Wang Y, Allen KJ, Suaini NH, et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy.* 2019;74(6):1063–1080. doi: 10.1111/all.12702

11. Turner PJ, Campbell D., Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027

12. Esakova NV, Zakharova IN, Osmanov IM, et al. Anaphylaxis among children hospitalized with severe allergic reactions: A 5-year retrospective analysis. *Pediatric Nutrition.* 2022;20(4):21–30. EDN: QYKHCW doi: 10.20953/1727-5784-2022-4-21-30

13. Olabarri M, Sanz N, Gonzalez-Peris S, et al. Characteristics of pediatric emergency department presentations of anaphylaxis in Spain. *Pediatr Emerg Care.* 2023;39(10):755–759. EDN: NPSIGI doi: 10.1097/PEC.0000000000003039

14. Yagmur IT, Celik IK, Topal OY, et al. The Etiology, clinical features, and severity of anaphylaxis in childhood by age groups. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(6):600–610. EDN: YJIPQC doi: 10.1159/000521063

15. Nantanee R, Suratannon N, Chatchatee P. Characteristics and laboratory findings of food-induced anaphylaxis in children: Study in an Asian Developing Country. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(1):59–67. doi: 10.1159/000518319

16. Chippendale S, Reichmuth K, Worm M, Levin M. Paediatric anaphylaxis in South Africa. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100666. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100666

17. Vamvakaris K, Koumpoura A, Farmaki M, et al. Diagnosis, management and prescription practices of adrenaline in children with food-induced anaphylaxis: Audit in a Specialized Pediatric Allergy Department. *J Pers Med.* 2022;12(9):1477. EDN: AJHTTK doi: 10.3390/jpm12091477

18. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, et al. Epinephrine in severe allergic reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):1898–1906. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.026

19. González-Díaz SN, Villarreal-González RV, Fuentes-Laraal EI, et al. Knowledge of healthcare providers in the management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2021;14(11):100599. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100599

20. Pouessel G, Antoine M, Pierache A, et al. Factors associated with the underuse of adrenaline in children with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(5):726–729. doi: 10.1111/cea.13821

ОБ АВТОРАХ

* **Есакова Наталья Владиславовна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2;
ORCID: 0000-0001-8792-2670;
eLibrary SPIN: 6924-9726;
e-mail: env007@rambler.ru

Пампура Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5039-8473;
eLibrary SPIN: 9722-7961;
e-mail: apampura@pedklin.ru

Зимин Сергей Борисович;
ORCID: 0000-0002-4514-8469;
eLibrary SPIN: 4363-1578;
e-mail: 23otd@morozdgb.ru

Ковтун Екатерина Игоревна;
ORCID: 0000-0002-1508-314X;
eLibrary SPIN: 6219-0640;
e-mail: EKovtun@morozdgb.ru

Кара Янина Олеговна;
ORCID: 0009-0009-6929-141X;
eLibrary SPIN: 7472-9934;
e-mail: Yolegovna@morozdgb.ru

Бусова Елена Сергеевна;
ORCID: 0009-0009-9121-5501;
e-mail: ESBusova@morozdgb.ru

Бжекшиева Зарета Сурандиновна;
ORCID: 0009-0009-7375-7526;
eLibrary SPIN: 9844-6674;
e-mail: ZBzheshieva@morozdgb.ru

AUTHORS' INFO

* **Natalia V. Esakova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2 Taldomskaya street, 125412 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-8792-2670;
eLibrary SPIN: 6924-9726;
e-mail: env007@rambler.ru

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-5039-8473;
eLibrary SPIN: 9722-7961;
e-mail: apampura@pedklin.ru

Sergey B. Zimin, MD;
ORCID: 0000-0002-4514-8469;
eLibrary SPIN: 4363-1578;
e-mail: 23otd@morozdgb.ru

Ekaterina I. Kovtun, MD;
ORCID: 0000-0002-1508-314X;
eLibrary SPIN: 6219-0640;
e-mail: EKovtun@morozdgb.ru

Yanina O. Kara, MD;
ORCID: 0009-0009-6929-141X;
eLibrary SPIN: 7472-9934;
e-mail: Yolegovna@morozdgb.ru

Elena S. Busova, MD;
ORCID: 0009-0009-9121-5501;
e-mail: ESBusova@morozdgb.ru

Zareta S. Bzheshieva, MD;
ORCID: 0009-0009-7375-7526;
eLibrary SPIN: 9844-6674;
e-mail: ZBzheshieva@morozdgb.ru

Леонтьева Марина Евгеньевна;

ORCID: 0000-0002-0799-1025;

eLibrary SPIN: 1128-8656;

e-mail: MLeonteva@morozdgkb.ru

Витковская Ирина Петровна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0740-1558;

eLibrary SPIN: 2970-0361;

e-mail: IVitkovskaya@morozdgkb.ru

Горев Валерий Викторович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8272-3648;

eLibrary SPIN: 8944-9664;

e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Marina E. Leonteva, MD;

ORCID: 0000-0002-0799-1025;

eLibrary SPIN: 1128-8656;

e-mail: MLeonteva@morozdgkb.ru

Irina P. Vitkovskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-0740-1558;

eLibrary SPIN: 2970-0361;

e-mail: IVitkovskaya@morozdgkb.ru

Valery V. Gorev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-8272-3648;

eLibrary SPIN: 8944-9664;

e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

T2-ВОСПАЛЕНИЕ:

ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО?

Последние научные достижения свидетельствуют, что T2-воспаление и чрезмерный ответ иммунной системы лежат в основе различных аллергических и воспалительных заболеваний^{1-3, 14, 15}



Каким образом чрезмерное T2-воспаление влияет на пациентов?

У некоторых пациентов может одновременно наблюдаться наличие двух и более заболеваний, связанных с T2-воспалением

До 35 % пациентов с тяжелой бронхиальной астмой также имеют АтД, а до 50 % пациентов с АтД имеют бронхиальную астму⁵⁻⁷

Приблизительно у 50 % пациентов с ХПРС также наблюдается бронхиальная астма, а у 43 % с тяжелой бронхиальной астмой — ХПРС^{6, 7, 10-13}



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА



АтД



ХПРС

У около 3-10% пациентов с неконтролируемым среднетяжелым или тяжелым АтД отмечается ХПРС, а у 8% пациентов с ХПРС – атопический дерматит^{8, 9}

1. N. A. Gandhi, B. L. Bennett and N. M. Graham, "Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease," Nature Reviews Drug Discovery, vol. 15, no. 1, pp. 35-50, 16 October 2016. 2. S. Carr, E. Chan, and W. Watson, "Eosinophilic esophagitis," Allergy, Asthma & Clinical Immunology, vol. 14, no. Suppl 1, p. 58, 2018. 3. J. W. Steinke and J. M. Wilson, "Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances," Journal of Asthma and Allergy, vol. 9, pp. 37-43, 2016. 4. Staikuniene J, et al. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. Medicina (Kaunas) 2008; 44(4):257-265. 5. J. I. Silverberg, J. M. Gelfand, and D. J. Margolis, "Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults," Ann Allergy Asthma Immunol, vol. 121, no. 5, pp. 604-612, 2018. 6. D. E. Shaw, A. R. Sousa and S. J. Fowler, "Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort," European Respiratory Journal, vol. 46, no. 5, pp. 1308-1321, 2015. 7. E. Heffler, F. Blasi and M. Latorre, "The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives," Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 7, no. 5, pp. 1462-1468, 2018. 8. Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1212-1223.e6. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.059. 9. Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. Respir Med. 2020;166:105947. doi:10.1016/j.rmed.2020.105947. 10. A. Khan, G. Vandeplas and T. Huynh, "The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European crosssectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps," Rhinology, vol. 57, no. 1, pp. 32-42, 2019. 11. J. C. Staniorski, C.P.E. Price, and A.R. Weibman, "Asthma onset pattern and patient outcomes in a chronic rhinosinusitis population," Int Forum Allergy Rhinol, vol. 8, no. 4, pp. 495-503, 2018. 12. S. Maio, S. Baldacci and M. Bresciani, "RItA: The Italian severe/ uncontrolled asthma registry," Allergy, vol. 73, no. 3, pp. 683-695, 2018. 13. C. Philpott, S. Erskine and C. Hopkins, "Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study," Respiratory Research, vol. 19, p. 129, 2018. 14. Haddad, EB., et al. Dermatol Ther (Heidelberg) 12, 1501–1533 (2022). 15. Garcovich S, et al. 2021 Mar 23;9(3):303.

Справочно-информационный материал для специалистов здравоохранения.

АО «Санофи Россия»

125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7(495)721-14-00, www.sanofi.ru. MAT-RU-2301765-1.0-06/2023

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

Течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с врождёнными дефектами иммунитета

А.А. Роппельт^{1, 2}, У.А. Маркина¹, Е.Н. Бобрикова¹, Т.С. Круглова¹, О.А. Мухина¹,
М.С. Лебедкина¹, Г.В. Андренова¹, А.А. Чернов¹, Е.И. Алексеева^{3, 4}, А.В. Караулов³,
М.А. Лысенко^{1, 5}, Д.С. Фомина^{1, 3, 6}

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия;

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия;

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁶ Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Диагностика и лечение COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитами, или врождёнными дефектами иммунитета, зачастую представляют сложности.

Цель исследования — описание течения и терапевтических подходов COVID-19 у взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами, получавших лечение в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы.

Материалы и методы. Проведён анализ когорты из 68 пациентов старше 18 (медиана 35) лет с первичными иммунодефицитами, из них 91% страдал первичными иммунодефицитами преимущественно с дефектом антителообразования. Всего проанализировано 90 случаев COVID-19, из них в 68 инфекция возникла впервые, в 22 — повторно. Длительность заболевания варьировала от 3 до 80 дней, положительный тест методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-позитивность) определялся в сроки от 0 до 59 (медиана 8) дней.

Результаты. Пациенты со штаммами Wuhan и Delta имели более тяжёлые признаки воспалительной реакции по лабораторным исследованиям С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы; у пациентов с Wuhan объём поражения лёгких, согласно компьютерной томограмме, также был больше. В представленной группе пациентов более высокие значения С-реактивного белка коррелировали с большим объёмом поражения лёгких, большей длительностью заболевания и ПЦР-позитивностью, выраженная лимфопения также коррелировала с более высоким значением С-реактивного белка. Согласно нашим данным, регулярность терапии внутривенным иммуноглобулином и концентрация предтрансфузионного IgG не коррелировали с тяжестью течения инфекции или длительностью заболевания и вирусоносительства. Косвенным образом изменение спектра применяемых лекарственных препаратов совпадало со сменой штамма вируса. Противовоспалительная терапия была преимущественно представлена дексаметазоном и антагонистами к интерлейкину 6 или его рецептору (анти-IL-6) (55 и 73% при Wuhan, 63 и 50% при Delta, 17 и 39% при Omicron), при этом предпочтение постепенно отдавалось таргетно действующим антицитокиновым препаратам. Этиотропная противовирусная терапия чаще применялась для лечения инфекции, вызванной штаммами Wuhan и Delta (32 и 38% соответственно; 17% при Omicron), со смещением в пользу иммунотерапии специфическими иммуноглобулинами человека против COVID-19 и моноклональными антителами к SARS-CoV-2 (5 и 9% при Wuhan, 0 и 75% при Delta, 48 и 83% при Omicron). Иммунная или этиотропная терапия не проводилась при Wuhan в 39%, при Delta в 43%, при Omicron в 41% случаев. Общая смертность от COVID-19 в анализируемой нами группе составила 3%.

Заключение. Пациенты с первичными иммунодефицитами представляют уязвимую к вирусу SARS-CoV-2 группу с высоким риском не только тяжёлого, но и затяжного и волнообразного течения инфекции, что необходимо учитывать для правильной интерпретации состояния пациента и своевременного назначения целесообразной терапии.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит; врождённые дефекты иммунитета; взрослые; новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2; лечение.

Как цитировать:

Роппельт А.А., Маркина У.А., Бобрикова Е.Н., Круглова Т.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Андренова Г.В., Чернов А.А., Алексеева Е.И., Караулов А.В., Лысенко М.А., Фомина Д.С. Течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с врождёнными дефектами иммунитета // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 216–229. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

Рукопись получена: 24.10.2023

Рукопись одобрена: 12.04.2024

Опубликована online: 14.05.2024

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

New coronavirus infection SARS-CoV-2 in adult patients with inborn errors of immunity

Anna A. Roppelt^{1, 2}, Ulyana A. Markina¹, Elena N. Bobrikova¹, Tatiana S. Kruglova¹, Olga A. Mukhina¹, Marina S. Lebedkina¹, Gerelma V. Andrenova¹, Anton A. Chernov¹, Ekaterina I. Alekseeva^{3, 4}, Alexander V. Karaulov³, Mariana A. Lysenko^{1, 5}, Daria S. Fomina^{1, 3, 6}

¹ Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia;

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁵ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

⁶ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

BACKGROUND: Diagnosis and treatment of COVID-19 in patients with primary immunodeficiency, or inborn errors of immunity, are often challenging.

AIM: Description of the COVID-19 course and therapy of adult patients with primary immunodeficiency treated in medical organizations of Moscow Healthcare Department.

MATERIALS AND METHODS: We analyzed a cohort of 68 patients over 18 years (median — 35 years) with primary immunodeficiency; 91% of patients have primary immunodeficiency with predominantly antibody deficiencies. Altogether 90 cases of the new COVID-19 were analyzed: in 68 cases infection occurred for the first time, in 22 cases it recurred. The duration of the disease ranged from 3 to 80 days. Duration of PCR-positivity ranged from 0 to 59 days, median 8 days.

RESULTS: Patients with Wuhan and Delta strains had more severe inflammatory signs according to C-reactive protein and lactate dehydrogenase, in patients with Wuhan lung involvement on CT-scan was larger. In demonstrated group of patients higher C-reactive protein correlated with larger lung involvement, longer duration of the disease and PCR-positivity, significant lymphopenia also correlated with higher C-reactive protein. To our data regularity of intravenous immunoglobulin therapy and IgG trough level didn't correlate with infection severity and duration of the disease and virus-carriage.

Indirectly, the change in the spectrum of medicine used in patients of the analyzed group coincided with the virus strain evolution. Anti-inflammatory therapy was mainly presented by dexamethasone and antagonists to interleukin 6 or its receptor (anti-IL-6): 55% and 73% for Wuhan, 63% and 50% for Delta, 17% and 39% for Omicron. Then, preference was gradually given to the target anti-cytokine medicine. Etiotropic antiviral therapy was more often used to treat infection caused by Wuhan and Delta strains — 32% and 38%, respectively (in 17% for Omicron). With shifting toward immunotherapy by specific against COVID-19 immunoglobulins and monoclonal antibody to SARS-CoV-2: 5% and 9% for Wuhan, 0% and 75% for Delta, 48% and 83% for Omicron, respectively. Immune and etiotropic therapy was not carried out in Wuhan in 39%, in Delta in 43%, in Omicron in 41% of cases. The overall mortality rate from COVID-19 in the analyzed group was 3%.

CONCLUSION: Patients with primary immunodeficiency represent a vulnerable group to the SARS-CoV-2 virus with a high risk of not only severe, but also a protracted and undulating course of infection, what must be taken into account for the correct interpretation of the patient's condition and the timely administration of the appropriate therapy.

Keywords: primary immunodeficiency; inborn errors of immunity; adults; new coronavirus infection SARS-CoV-2; treatment.

To cite this article:

Roppelt AA, Markina UA, Bobrikova EN, Kruglova TS, Mukhina OA, Lebedkina MS, Andrenova GV, Chernov AA, Alekseeva EI, Karaulov AV, Lysenko MA, Fomina DS. New coronavirus infection SARS-CoV-2 in adult patients with inborn errors of immunity. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):216–229. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

ОБОСНОВАНИЕ

С момента начала пандемии, вызванной SARS-CoV-2, прошло более 3 лет. За данный период мы наблюдали мутагенез вируса с формированием нескольких штаммов, сменяемых одних другим, каждый новый вариант отличался некоторой вариативностью клинического сценария заболевания. На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в понимании взаимодействия вируса с организмом человека, определены способы диагностики и лечения COVID-19.

Спектр проявлений новой коронавирусной инфекции варьирует от бессимптомного течения до тяжёлых форм с летальным исходом вследствие развития дыхательной недостаточности, цитокинового шторма при реакции гипервоспаления [1]. Инфекции SARS-CoV-2 среди детей и подростков обычно вызывают менее тяжёлые формы заболевания и реже приводят к смерти по сравнению со взрослой популяцией [2]. Эпидемиологические данные позволили выделить группы риска по развитию тяжёлого течения COVID-19: пожилые люди, пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронической обструктивной болезнью лёгких, ожирением, онкологическими заболеваниями [3]. Выделение факторов риска, в свою очередь, позволило стратифицировать терапевтические, диагностические алгоритмы и адаптировать организационные решения для реализации индивидуального подхода к ведению пациентов с COVID-19 [3].

Пациенты с первичными иммунодефицитами (ПИД), или врождёнными дефектами иммунитета (inborn errors of immunity), также составляют уязвимую к SARS-CoV-2 группу [4]. Учитывая большое генетическое и клиническое разнообразие врождённых дефектов иммунитета [5], актуальным явилось определение тех форм, которые приоритетно могут иметь предрасположенность к развитию тяжёлых затяжных симптомов новой коронавирусной инфекции.

К.Е. Aydiner и соавт. [6] описали пациентов из Турции ($n=34$; период наблюдения с марта по декабрь 2020 года). Медиана возраста представленной когорты составила 12 (0,6–43) лет. Общая смертность достигла 23,5%, при этом особо подверженной тяжёлому течению инфекции оказалась группа пациентов с комбинированным иммунодефицитом и иммунной дисрегуляцией, в то время как у пациентов с преимущественным дефектом антителообразования отмечалось более благоприятное течение. Лабораторными маркерами риска неблагоприятного исхода стали высокие значения воспалительных маркеров (С-реактивный белок, ферритин), выраженная лимфопения и низкая концентрация предтрансфузионного иммуноглобулина G (IgG).

I. Meyts и соавт. [7] опубликовали данные международного исследования по анализу течения COVID-19 у пациентов с ПИД ($n=94$; период наблюдения март–июнь

2020 года). Представленная группа была старше, чем в предыдущем исследовании [6], медиана возраста пациентов составила 25–34 года (62 пациента из 94 были старше 18 лет). Летальный исход наблюдался в 9,6% случаев (7 взрослых и 2 ребёнка), однако более чем у 30% отмечалась лёгкая форма течения инфекции. Интересным наблюдением данного анализа стало благоприятное течение коронавирусной инфекции у пациентов с дефектом адаптивного звена иммунитета и фагоцитоза, несмотря на сопутствующее хроническое поражение лёгких у некоторых из них, предполагая тем самым, что Т- и В-лимфоциты, а также нейтрофилы как минимум не играют ведущей роли в формировании иммунитета против вируса. Более того, несостоятельность данных звеньев иммунитета, возможно, делает менее агрессивными иммуноопосредованные механизмы усугубления инфекции. В подтверждение этому группа учёных во главе с профессором J. Casanova установила, что наличие генетических дефектов или аутоантител, компрометирующих продукцию или функцию интерферонов I типа (IFN), предрасполагает к тяжёлому жизнеугрожающему течению COVID-19 [8, 9].

Н.Ю. Кан и соавт. [10] была описана группа российских пациентов с ПИД, перенёсших COVID-19. Так, в исследование вошли 23 пациента в возрасте от 3 лет до 61 года (медиана 16 лет), страдающих дефектами преимущественно антителообразования (38%), комбинированными иммунодефицитами (33%), дефектами фагоцитоза (21%) и аутовоспалительными заболеваниями (8%). Большая часть пациентов перенесла инфекцию в бессимптомной или лёгкой форме, а летальный исход наблюдался только в одном случае (4%), что, возможно, объясняется возрастным распределением пациентов: всего 4 (16%) пациента были старше 18 лет.

Суммируя накопленные к концу 2022 года международные данные с описанием около 1330 пациентов, S.G. Tange и соавт. [11] сделали вывод, что клинические проявления SARS-CoV-2 и факторы риска развития тяжёлого течения и/или летального исхода у пациентов с ПИД соответствовали таковым в общей популяции. Тем не менее важным отличием являлось то, что COVID-19 среди пациентов с ПИД обычно клинически проявлялся в более молодом возрасте (~28 лет против ~50 лет и старше в общей популяции), отличался затяжным течением (1–6 месяцев против 1–2 недель в общей популяции) с большими рисками повторного заражения и демонстрировал более тяжёлые исходы, требующие госпитализации и/или перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии [11–13]. По международным данным, усреднённая смертность от инфекции среди пациентов с ПИД составила 8,5% [11].

Таким образом, наблюдения различных групп пациентов с ПИД, перенёсших COVID-19, расширяют наше представление об особенностях инфекции, предикторах её тяжёлой формы и оптимальной терапии при данной нозологии. Тем не менее диагностика и лечение COVID-19

у пациентов с ПИД до сих пор зачастую представляют сложности, что делает актуальным описание больших когорт пациентов с данной патологией. В частности, в отечественной литературе можно найти лишь единичные публикации, отражающие опыт ведения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ПИД.

Цель исследования — описание особенностей течения COVID-19 и опыт ведения взрослых пациентов с ПИД, получавших лечение новой коронавирусной инфекции в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы и наблюдавшихся в профильном референсном центре аллергологии и иммунологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное ретроспективное многоцентровое выборочное (когортное) исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие диагноза «Первичный иммунодефицит»; подтверждённая инфекция COVID-19. (Диагностическими критериями заболевания COVID-19 являлись обнаружение вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); обнаружение характерных для COVID-19 признаков поражения лёгочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии и наличие симптомов острой респираторной вирусной инфекции при положительном/отрицательном ПЦР-тесте мазка из носоглотки на SARS-CoV-2; наличие отягощённого эпидемиологического анамнеза, т.е. люди из ближайшего окружения пациента с клиническими проявлениями COVID-19 и положительным ПЦР-тестом мазка из носоглотки на SARS-CoV-2, и симптомов острой респираторной вирусной инфекции при положительном/отрицательном ПЦР-тесте мазка из носоглотки на SARS-CoV-2).

Критерии не включения: возраст младше 18 лет; отсутствие диагноза ПИД; несоответствие ни одному из диагностических критериев заболевания COVID-19, перечисленных в разделе «Критерии включения».

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Продолжительность исследования

Пациенты получали лечение в период с мая 2020 по май 2022 года в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы.

Описание медицинского вмешательства

Проведён ретроспективный анализ когорты взрослых пациентов с ПИД, переболевших COVID-19. Выполнены анализ структуры иммунодефицитных состояний у пациентов данной когорты, оценка возраста и сопутствующих заболеваний пациентов. Течение COVID-19 охарактеризовано по лабораторно-инструментальным признакам и таким клиническим характеристикам, как продолжительность заболевания. Проанализированы терапевтические опции, применяемые для лечения COVID-19 в представленной когорте пациентов.

Основной исход исследования

В исследовании оценивались длительность заболевания COVID-19, длительность ПЦР-позитивности теста на SARS-CoV-2 у пациентов анализируемой группы, исход заболевания COVID-19.

В ходе исследования оценивались эффективность терапии и тяжесть течения инфекции, для чего были проанализированы параметры С-реактивного белка (СРБ, мг/л; в 0–2-й день заболевания и на момент разрешения инфекции*), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л; в 0–2-й день заболевания и на момент разрешения инфекции*), количество лимфоцитов в общеклиническом анализе крови (в 0–2-й день заболевания и на момент разрешения инфекции*), где * — последнее измерение, выполненное в ходе текущего заболевания COVID-19; результаты компьютерной томографии (КТ) грудной клетки (оценка КТ-стадии поражения лёгких).

Анализ в подгруппах

В ходе исследования проведён анализ одной группы, состоящей из 68 пациентов в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом «Первичный иммунодефицит» (обозначения: N — количество пациентов; n — число эпизодов COVID-19). Представлен возраст пациента на момент инфицирования SARS-CoV-2 или на момент первого эпизода COVID-19 в случаях, когда их было несколько. Дополнительно проведено сравнение клинических, лабораторных и инструментальных характеристик течения COVID-19 у пациентов, перенёсших инфекцию, вызванную различными штаммами вируса — Wuhan, Delta или Omicron.

Методы регистрации исходов

Длительность заболевания COVID-19 рассчитывалась с момента первых симптомов и/или с момента впервые выявленного положительного ПЦР-теста (в случаях, когда исследование проводилось по эпидемиологическим и/или альтернативным показаниям) до выявления первого из двух отрицательных ПЦР-тестов, взятых с интервалом 10–14 дней. В случае отсутствия положительных ПЦР-тестов на протяжении заболевания расчёт длительности заболевания не проводился.

Длительность ПЦР-позитивности рассчитывалась с момента впервые выявленного положительного ПЦР-теста до выявления первого из двух отрицательных ПЦР-тестов, взятых с интервалом 10–14 дней.

Ограничением исследования являются формирование критериев длительности заболевания и длительности ПЦР-позитивности для пациентов с затяжным течением COVID-19, у которых ПЦР-тест был неоднократно то отрицательный, то положительный при сохранении или прогрессировании вирусной пневмонии по данным мультиспиральной КТ (4 пациента). Ни одному из данных пациентов определение вируса в жидкости бронхоальвеолярного лаважа не проводилось. Длительность заболевания для них рассчитывалась с момента первых симптомов или с момента впервые выявленного положительного ПЦР-теста (в случаях, когда исследование проводилось по эпидемиологическим и/или альтернативным показаниям) до выявления первого из последующих также отрицательных ПЦР-тестов при условии стойкого регресса симптомов заболевания и положительной динамики мультиспиральной КТ. Длительность ПЦР-позитивности для них складывалась из нескольких интервалов от положительного до отрицательного ПЦР.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено на заседании комитета по этике Городской клинической больницы № 52 города Москвы 29 сентября 2021 года, протокол № 09/0921.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

При ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиану, интерквартильный размах (interquartile range, IQR). Для сравнения качественных характеристик применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистической программы IBM SPSS STATISTICS v-22 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

За рассматриваемый период произведён анализ данных 68 пациентов с ПИД и подтверждённой новой коронавирусной инфекцией. Медиана возраста пациентов составила 35 (Q1–Q3: 26,5–45, min–max: 18–69) лет (рис. 1). Структура иммунодефицитных состояний представлена на рис. 2.

Основные результаты исследования

Среди рассматриваемых случаев возникновения коронавирусной инфекции у пациентов с ПИД

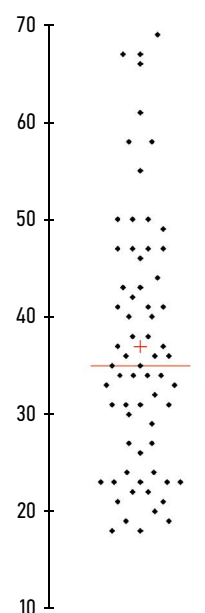


Рис. 1. Возраст пациентов ($n=68$): медиана 35 (Q1–Q3: 26,5–45) лет.

Fig. 1. Age of patients ($n=68$): median 35 (Q1–Q3: 26,5–45) years.

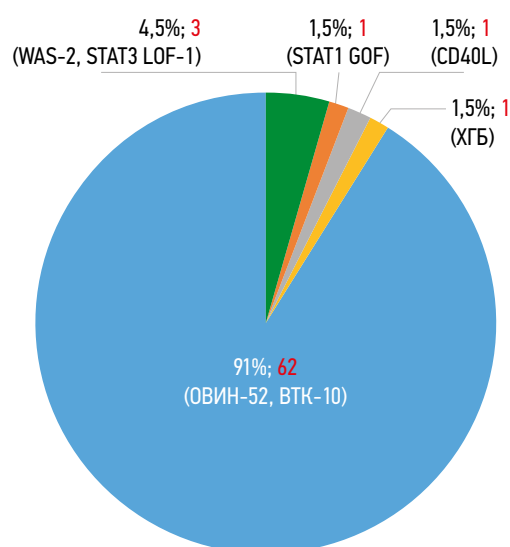


Рис. 2. Пациенты с первичными иммунодефицитами, заболевшие COVID-19 ($n=68$). ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь; ОБИИ — общая варибельная иммунная недостаточность; БТК — В-клеточная тирозинкиназа; WAS- синдром Вискотта-Олдрича; STAT3 LOF-1 — снижение функции STAT3; STAT1 GOF — усиление функции STAT1; CD40L — трансмембранный гликопротеид; N — количество пациентов.

Fig. 2. COVID-19 patients with primary immunodeficiencies ($n=68$). ХГБ — chronic granulomatous disease; ОБИИ — common variable immune deficiency; БТК — B-cell tyrosine kinase; WAS- Wiskott-Aldrich syndrome; STAT3 LOF-1 — decreased STAT3 function; STAT1 GOF — increased STAT1 function; CD40L — transmembrane glycoprotein; N — number of the patients.

(всего проанализировано 90 случаев) в 76% (68 случаев) COVID-19 определялся впервые, в 22 случаях — повторно. У пациентов с ПИД, кто болел COVID-19 впервые, преобладал штамм Wuhan (34/68; 50%), в 32 и 18% — штаммы Omicron и Delta соответственно; у пациентов с повторными случаями коронавирусной инфекции достоверно чаще встречался штамм Omicron (17; 77%), Wuhan и Delta встречались в 14 и 9% случаев соответственно ($p=0,001$). Возможно, что по данной причине длительность заболевания при впервые выявленном COVID-19 была в 2 раза больше (медиана 16 [Q1–Q3: 9–29] дней), чем при повторном (медиана 7 [Q1–Q3: 6–13] дней); $p=0,004$. Для всех случаев COVID-19 длительность заболевания (min–max) составила 3–80 дней.

Длительность ПЦР-позитивности в рассматриваемых 90 случаях COVID-19 составила 8 (медиана) [Q1–Q3: 4–16; min–max: 0–59] дней. На длительность ПЦР-позитивности влиял также тип штамма вируса: у пациентов с Wuhan — 12 (7–26) дней, у пациентов с Delta и Omicron — 9 (3–14) и 6 (3–10) дней соответственно; $p=0,008$.

Регулярность терапии внутривенными иммуноглобулинами достоверно не влияла на длительность ПЦР-позитивности и общую длительность заболевания,

как и уровень предтрансфузионного IgG при делении выборки на пациентов со значением предтрансфузионного IgG более и менее 6 г/л.

Стоит также отметить, что тяжесть состояния пациентов при поступлении/в дебюте заболевания (если лечение проводилось амбулаторно) различалась в зависимости от штамма вируса. Так, пациенты со штаммами Wuhan и Delta имели более тяжёлые признаки воспалительной реакции по лабораторным исследованиям СРБ и ЛДГ (табл. 1); у пациентов с Wuhan объём поражения лёгких по КТ также был больше, при этом КТ не выполнялось пациентам с Wuhan в 27% случаев, с Delta и Omicron — в 21 и 33% соответственно (рис. 3).

Среди всех эпизодов COVID-19 КТ при поступлении/в дебюте заболевания было выполнено 64 пациентам с ПИД, при выписке/в динамике — 48 (см. рис. 3): преобладали КТ 0–2, достоверной разницы в структуре объёма поражения лёгких при поступлении и выписке не было.

Ранее выявленные сопутствующие заболевания у 68 пациентов с ПИД и COVID-19 представлены на рис. 4. Почти все пациенты, имеющие хронические сердечно-сосудистые заболевания, поступали именно в круглосуточный стационар COVID-19, а не в амбулаторное звено

Таблица 1. Концентрация маркеров воспаления на момент манифестации инфекции в зависимости от штамма вируса
Table 1. Range of C-reactive protein and lactate dehydrogenase at the moment of the infection onset depending on the virus strain

Показатель	Wuhan	Delta	Omicron	p Wuhan vs Delta vs Omicron
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	263 (212–322) $n=19$	380 (229–550) $n=7$	201 (151–247) $n=24$	0,009
С-реактивный белок, мг/л	38 (19,7–67,4) $n=21$	18,7 (9,1–64,5) $n=7$	11 (1,5–17,9) $n=25$	0,001

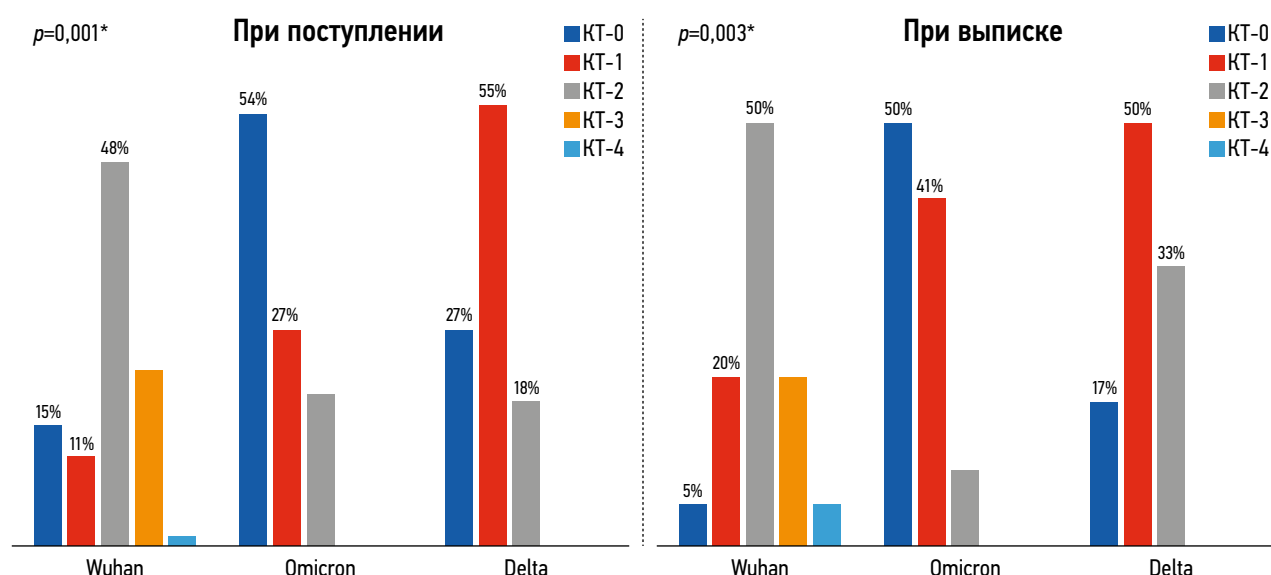


Рис. 3. Объём поражения лёгких по данным компьютерной томографии при поступлении/в дебюте заболевания (КТ проводилась 64 пациентам) и при выписке/в динамике на фоне лечения (КТ проводилась 48 пациентам).

Fig. 3. Amount of lung-involvement according to computed tomography at admission/at the onset of the disease (CT-scan was performed in 64 patients) and at discharge/in dynamics during treatment (CT-scan was performed in 48 patients).



Рис. 4. Сопутствующие заболевания у пациентов анализируемой группы. Цитопении включали иммунную тромбоцитопению, иммунную нейтропению, тромбоцитопению в рамках синдрома Вискотта–Олдрича, B12-дефицитную анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию. Бронхолёгочные заболевания включали хроническую обструктивную болезнь лёгких, бронхоэктатическую болезнь, хронический рецидивирующий бронхит.

Fig. 4. Comorbidities of the analyzed patients. Cytopenia included immune thrombocytopenia, immune neutropenia, thrombocytopenia within Wiskott–Aldrich syndrome, B12 deficiency anemia, autoimmune hemolytic anemia. Broncho-pulmonary diseases included chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, chronic recurrent bronchitis.

или дневной стационар (частота встречаемости пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями при госпитализации в стационар составила 21% против 3 и 0% на амбулаторном лечении и в дневном стационаре соответственно; $p=0,017$).

Одним из основных предикторов тяжести состояния стал изначально высокий уровень СРБ при манифестации заболевания. СРБ более трёх норм (>15 мг/л) достоверно чаще встречался в более старшей группе пациентов (>15 мг/л при манифестации у пациентов в возрасте 37 (31–52) лет против 34 (23–43) лет у остальных пациентов). Уровень СРБ >15 мг/л влиял на длительность заболевания (21 [12–46] против 7 [6–16] дней; $p=0,001$) и удлинял период ПЦР-позитивности (12 [6–21] против 5 [2–7] дней; $p=0,01$), а также был значительно выше при поражении лёгких II–III стадии по КТ при манифестации (рис. 5).

Вне зависимости от штамма вируса пациенты при поступлении имели низкий уровень лимфоцитов ($1,1 \times 10^9$ /л [Q1–Q3: 0,8–1,7]), к моменту выписки уровень лимфоцитов составлял $1,8 \times 10^9$ /л (Q1–Q3: 1,1–2,4); $p=0,002$. У пациентов с лимфопенией $<1 \times 10^9$ /л уровень СРБ в дебюте инфекции был достоверно выше, чем у пациентов с количеством лимфоцитов $>1 \times 10^9$ /л: 28 (15–60) против 2,2 (1,7–3,3) мг/л; $p=0,035$, при этом в момент выписки уровень СРБ у пациентов достоверно не отличался.

Информация о терапии пациентов была доступна для всех эпизодов COVID-19, кроме одного, вызванного



Рис. 5. Сопоставление активности воспалительного ответа крови по уровню С-реактивного белка и объёма поражения лёгких по данным компьютерной томографии при поступлении/в дебюте заболевания у пациентов анализируемой группы.

Fig. 5. Comparison of the activity of the inflammatory response of the blood in terms of C-reactive protein level and amount of lung-involvement according to computed tomography at admission/at the onset of the disease in the analyzed patients.

штаммом Wuhan. На рис. 6 представлена иммунная и этиотропная терапия в зависимости от штамма. Следует отметить, что в 39% (14/36) случаев инфекции Wuhan, в 43% (6/14) Delta и 41% (16/39) Omicron иммунная или этиотропная терапия не проводилась. Терапия дексаметазоном и антагонистами к IL-6 или его рецептору применялась у 55 и 73% при Wuhan, 63 и 50% при Delta, 17 и 39% при Omicron. Этиотропная противовирусная терапия чаще применялась для лечения инфекции, вызванной

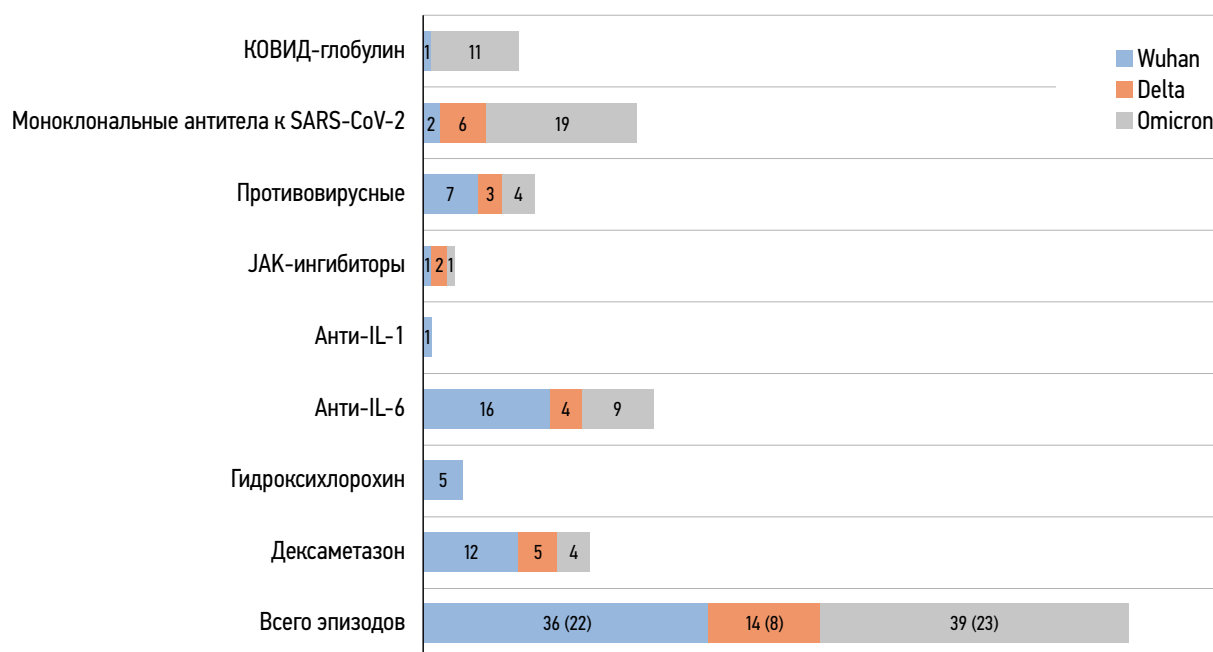


Рис. 6. Терапия COVID-19 у пациентов анализируемой группы (общее количество эпизодов — 89). В скобках приведено количество эпизодов инфекции, при которых лечение включало как минимум один из приведённых выше препаратов.

Анти-IL-1 — антагонисты к IL-1 или его рецептору; анти-IL-6 — антагонисты к IL-6 или его рецептору.

Fig. 6. COVID-19 therapy of the patients in the analyzed group (the total number of episodes $n=89$). In brackets given the number of infectious episodes when the treatment included at least one of the above-listed medicines. Анти-IL-1 — antagonists to IL-1 or its receptor; анти-IL-6 — antagonists to IL-6 or its receptor.

штаммами Wuhan и Delta, — в 32 и 38% соответственно (в 17% при Omicron), иммунотерапия специфическими иммуноглобулинами человека против COVID-19 и моноклональными антителами к SARS-CoV-2 — в 5 и 9% при Wuhan, 0 и 75% при Delta, 48 и 83% при Omicron. Трём пациентам, перенёсшим коронавирусную инфекцию, вызванную штаммом Wuhan, потребовалось проведение неинвазивной (у 2) и искусственной (у 1) вентиляции лёгких. Двое из них умерли в возрасте 38 и 67 лет от прогрессирования вирусной пневмонии с развитием осложнений, обусловленных грибково-бактериальной флорой, составив общую смертность в анализируемой нами когорте 3% (2/68).

В терапии COVID-19 у анализируемой когорты применялись различные схемы, что может быть обусловлено быстрой трансформацией подходов и динамичным пересмотром клинических рекомендаций, однако можно отметить, что пациентам с большей тяжестью заболевания назначались препараты из антицитокиновой группы: уровень ЛДГ при поступлении 263 Ед/л (217–379) против 211 Ед/л (162–244) у пациентов без анти-IL-6 терапии, $p=0,007$; уровень СРБ при поступлении 28 мг/л (13–62) против 7 мг/л (1–19) без анти-IL-6 терапии, $p=0,001$. При этом уже в момент выписки концентрация СРБ у пациентов с/без анти-IL-6 терапии достоверно не отличалась. КТ-картина поражения лёгких у пациентов с анти-IL-6 терапией также исходно была тяжелее ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В анализируемой группе пациентов с ПИД, перенёсших COVID-19, большая часть была представлена ПИД преимущественно с дефектом антителообразования, характерным затяжным течением инфекции, достигающим почти трёх месяцев, а также неоднократно отрицательными результатами ПЦР-теста, несмотря на наличие клинических проявлений инфекции. Большая длительность заболевания и ПЦР-позитивность, как и более выраженная лимфопения, коррелировали с более высокими значениями СРБ, которые, в свою очередь, соотносились с большим объёмом поражения лёгких. Анализ терапевтических подходов лечения инфекции в анализируемой когорте показал эффективность применения препаратов антител к SARS-CoV-2: чаще они применялись у пациентов, перенёсших штаммы Delta и Omicron. Противовоспалительная терапия системными глюкокортикоидами и антагонистами IL-6/IL-6R активно применялась у пациентов, инфицированных штаммами Wuhan и Delta. Общая смертность пациентов, перенёсших COVID-19, составила 3% в анализируемой группе.

Обсуждение основного результата исследования

Большая часть пациентов анализируемой группы, перенёсших COVID-19, страдали ПИД преимущественно с дефектом антителообразования (91%). Подобные цифры

неудивительны, учитывая, что данная форма ПИД составляет самый распространённый вариант заболевания (более 50% всех пациентов, страдающих ПИД), а особенно среди взрослой популяции [14–16]. В работе S.G. Tanguy и соавт. [11] большая часть случаев COVID-19 с ПИД представлена пациентами преимущественно с дефектом антителообразования (60%), что сопоставимо с нашими данными, как и медиана возраста инфицирования — 28 и 35 лет соответственно.

Согласно литературным данным, факторами, predisposing к тяжёлому течению COVID-19, являются патогенные варианты в генах, вовлечённых в сигнальный путь интерферонов I типа: будь то продукция интерферонов (гены *TLR3*, *TLR7*, *UNC93B1*, *TICAM1*, *TBK1*, *IRF3*, *IRF7*, *NFKB1/2*) или ответ на них (*IFNAR1*, *IFNAR2*, *TYK2*, *STAT2*, *IRF7*) [8, 17, 18]. Кроме того, угрожаемы по развитию тяжёлой формы COVID-19 пациенты с теми формами ПИД, при которых вырабатываются аутоантитела, компрометирующие продукцию или функцию интерферонов I типа (*AIRE* и другие ПИД с иммунной дисрегуляцией) [19]. Подтверждением этому стало обнаружение нейтрализующих антител у 10–20% в целом здоровых лиц, перенёвших жизнеугрожающую коронавирусную инфекцию [20]. В настоящее время подобные состояния внесены в классификацию ПИД-2022 под рубрикой «Фенокопии ПИД» [5].

Ввиду значительного превалирования в анализируемой нами когорте пациентов преимущественно с дефектом антителообразования достоверно оценить корреляцию между нозологической принадлежностью и тяжестью течения инфекции не представляется возможным. В частности, большую часть в структуре всех пациентов составляют лица с общей вариабельной иммунной недостаточностью (76%). А учитывая тот факт, что отдельным из них не выполнялось генетического обследования, проведение генетического теста в будущем, возможно, позволит отнести часть пациентов к группе иммунной дисрегуляции или комбинированного ПИД, что прольёт свет на особенности течения инфекции при данном варианте заболевания.

Другими предикторами тяжёлого течения COVID-19 у разных авторов обозначены высокие воспалительные маркеры, выраженная лейкопения, низкие показатели предтрансфузионного IgG [12, 21, 22]. В представленной нами группе пациентов также прослеживалась связь между высоким значением воспалительного маркера СРБ и тяжестью инфекции в виде объёма поражения лёгких, равно как и более высокие параметры СРБ коррелировали с большей длительностью заболевания и ПЦР-позитивностью (вирусоносительством).

Как было упомянуто выше, для пациентов с ПИД характерны затяжные формы COVID-19. Максимальная длительность инфекции в анализируемой группе составила почти 3 месяца (80 дней), при этом медиана длительности вирусоносительства была сопоставима с данными других авторов — 8 (Q1–Q3: 4–16) и 10–12,5 дней соответственно [10, 23, 24]. Стоит подчеркнуть, неоднократно

отрицательный ПЦР-тест у некоторых пациентов, несмотря на наличие симптомов заболевания, может отражать переход вируса и последующую стойкую колонизацию из верхних дыхательных путей в нижние [6]. Необходимо учитывать возможность затяжного и волнообразного течения COVID-19 при ПИД в клинической практике для правильной интерпретации состояния пациента и своевременного назначения целесообразной терапии.

Лимфопения при COVID-19 описана и у здоровых лиц и носит временный характер. Механизм её до конца непонятен: предполагается как непосредственное литическое влияние вируса на лимфоциты, так и повышенный апоптоз лимфоцитов на фоне цитокинового шторма [25]. В нашей группе выраженная лимфопения коррелировала с более высоким значением СРБ. Можно предположить, что, действительно, вклад в развитие лимфопении вносит угнетающая лимфопоз системная воспалительная реакция в ответ на вирус.

Согласно нашим данным, регулярность терапии внутривенными иммуноглобулинами и концентрация предтрансфузионного IgG не коррелировали с тяжестью течения инфекции или длительностью заболевания и вирусоносительства, возможно, из-за высокого показателя IgG, выбранного для групп сравнения (пациенты с предтрансфузионным IgG более и менее 6 г/л).

За время пандемии динамично пополнялись знания о патогенезе инфекции и, соответственно, предлагались всё новые патогенетически обоснованные терапевтические алгоритмы с эффективностью, доказанной в рамках проведённых клинических исследований. На более поздних этапах расширилась линейка препаратов этиотропной терапии, как-то: SARS-CoV-2-специфический иммуноглобулин и моноклональные антитела, блокирующие механизмы внутриклеточного внедрения вируса. Активная изменчивость вируса в ходе мутагенеза также диктовала необходимость гибкого подхода к адаптации терапевтических алгоритмов. В итоге, косвенным образом изменение спектра лекарственных препаратов, применяемых у пациентов анализируемой группы, совпадало со сменой штамма вируса. Врождённый иммунитет, опосредуемый интерферонами I типа, необходим для сдерживания острой инфекции SARS-CoV-2, в то время как адекватный антительный ответ, как считается, предотвращает затяжную форму COVID-19 и повторное инфицирование [26, 27]. Как следствие, огромный прорыв в лечении COVID-19 у пациентов с ПИД, а тем более ассоциированными с нарушением специфического антителообразования, внесли препараты человеческих или синтетических антител к SARS-CoV-2, и в соответствии с тенденциями времени чаще они применялись у пациентов, перенёвших штаммы Delta и Omicron. Высокая частота повторных эпизодов COVID-19 при ПИД (почти 1/3 в анализируемой группе) и нарушение выработки специфических антител к SARS-CoV-2 после перенесённой инфекции по сравнению со здоровой популяцией [12, 28] обосновывают

применение антительной терапии не только в качестве лечения, но и предотвращения повторных эпизодов. Перспективной стала разработка методов пассивной иммунизации к вирусу пациентов с ПИД. Эффективность применения моноклональных антител к SARS-CoV-2 длительного действия в качестве доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов была показана в более ранних публикациях [29–32].

Представленная группа пациентов состояла только из взрослых пациентов (1/4 из них старше 45 лет), при этом общая смертность не превышала усреднённого значения, полученного при анализе международных публикаций по течению COVID-19 у пациентов с ПИД, — 3 и 8,5% соответственно [11]. Нельзя исключить, что большая смертность в работе S.G. Tanguy и соавт. [11] обусловлена несколько иной структурой распределения иммунодефицитных состояний в описанной ими группе. К примеру, такие формы ПИД, как тяжёлая/комбинированная иммунная недостаточность, ПИД с иммунной дисрегуляцией и дефекты врождённого иммунитета, т.е. имеющие высокие риски компрометированности пути интерферона I типа, составляли ~20%. Действительно, отсутствие унифицированного сценария развития инфекции у пациентов с ПИД с различными дефектами иммунного ответа объясняет гетерогенность клинических портретов и определяет прогноз инфекции.

Ещё одним объяснением низкого значения показателя смертности в анализируемой когорте может служить широкое применение препаратов, подавляющих мощный воспалительный ответ с повреждающим потенциалом на фоне COVID-19. Противовоспалительная терапия системными глюкокортикоидами и антагонистами IL-6/IL-6R активно применялась у пациентов, инфицированных штаммами Wuhan и Delta, смертность при этих штаммах была выше в общей популяции. Так, по данным T. Nyberg и соавт. [33], показатель смертности среди лиц, перенёсших Omicron, был на 69% ниже по сравнению с Delta. При этом постепенно предпочтение в противовоспалительной терапии отдавалось таргетно действующим на воспаление анти-IL-6 препаратам, которые достоверно чаще назначались при более высоких показателях СРБ.

Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ПИД представляют уязвимую к вирусу SARS-CoV-2 группу с высоким риском не только тяжёлого, но и, назовем это, атипичного затяжного и волнообразного течения инфекции, что диктует настороженного отношения специалистов и инициации своевременного лечения заболевания. Кроме того, несостоятельность формирования поствакцинального и постинфекционного иммунитета делают вопрос доконтактной профилактики инфекции у данных пациентов особенно актуальным. Методы пассивной иммунизации на основе моноклональных антител уже продемонстрировали свою эффективность, однако продолжающийся мутагенез вируса стимулирует к поиску новых методов и разработке новых продуктов пассивной иммунизации. В свою очередь, выделение форм ПИД, предрасполагающих к более тяжёлой форме COVID-19, открывает представление об иммунных механизмах, критических в защите от коронавируса в общей популяции людей. В перспективе это может улучшить качество оказания помощи людям, инфицированным вирусом SARS-CoV или ему подобным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.С. Фомина — редактирование статьи; А.А. Роппельт — сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; У.А. Маркина, Е.Н. Бобрикова, Т.С. Круглова, О.А. Мухина, М.С. Лебедкина, Г.В. Андренова — ведение пациентов; А.А. Чернов — статистическая обработка данных; Е.И. Алексеева, А.В. Караулов, М.А. Лысенко — редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. D.S. Fomina — editing the manuscript; A.A. Roppelt — literature analysis, writing and editing the manuscript; U.A. Markina, E.N. Bobrikova, T.S. Kruglova, O.A. Mukhina, M.S. Lebedkina, G.V. Andrenova — patient's treatment; A.A. Chernov — statistical analysis; E.I. Alekseeva — editing of the manuscript; A.V. Karaulov — editing of the manuscript; M.A. Lysenko — editing of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rahman S., Montero M.T., Rowe K., et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: Review of current evidence // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021. Vol. 14, N 5. P. 601–621. doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
2. Howard-Jones A.R., Burgner D.P., Crawford N.W., et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management // *J Paediatr Child Health*. 2022. Vol. 58, N 1. P. 46–53. EDN: DUDXBF doi: 10.1111/jpc.15811
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 17 от 14.12.2022.
4. Delavari S., Abolhassani H., Abolnezhadian F., et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency // *J Clin Immunol*. 2021. Vol. 41, N 2. P. 345–355. EDN: MPQBSG doi: 10.1007/s10875-020-00928-x
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *J Clin Immunol*. 2022. Vol. 42, N 7. P. 1473–1507. EDN: TEUJVD doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
6. Aydinler K.E., Eltan B.S., Babayeva R., et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 1. P. 282–295. EDN: GSOQEO doi: 10.1111/all.15025
7. Meyts I., Bucciol G., Quinti I., et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 2. P. 520–531. EDN: LBOGVG doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
8. Zhang Q., Bastard P., Liu Z., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*. 2020. Vol. 370, N 6515. P. eabd4570. EDN: VQUEYH doi: 10.1126/science.abd4570
9. Zhang Q., Bastard P., Cobat A., et al. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia // *Nature*. 2022. Vol. 603, N 7902. P. 587–598. EDN: WGBUVJ doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
10. Кан Н.Ю., Мухина А.А., Родина Ю.А., и др. Течение инфекции COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020. Т. 99, № 6. С. 83–90. EDN: PQNVZT doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
11. Tangye S.G., Abel L., Al-Muhsen S., et al. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity // *J Allergy Clin Immunol*. 2023. Vol. 151, N 4. P. 818–831. EDN: GRMEIO doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.010
12. Milota T., Sobotkova M., Smetanova J., et al. Risk factors for severe COVID-19 and hospital admission in patients with inborn errors of immunity: Results from a multicenter nationwide study // *Front Immunol*. 2022. N 13. P. 835770. EDN: EPALIY doi: 10.3389/fimmu.2022.835770
13. Drzymalla E., Green R.F., Knuth M., et al. A. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review // *Clin Immunol*. 2022. N 243. P. 109097. EDN: WYPSAY doi: 10.1016/j.clim.2022.109097
14. ESID diagnostic criteria for PID [электронный ресурс]. Пе-жим доступа: <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q7>. Дата обращения: 15.02.2024.
15. Щербина А.Ю., Кузьменко Н.Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Vol. 4, N 3. P. 51–57. EDN: ZFDCKT doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
16. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, Vol. 1, tabular list. Fifth edition. 2016. P. 242–244.
17. Schmidt A., Peters S., Knaus A., et al. TBK1 and TNFRSF13B mutations and an autoinflammatory disease in a child with lethal COVID-19 // *NPJ Genom Med*. 2021. Vol. 6, N 1. P. 55. EDN: CFVLLS doi: 10.1038/s41525-021-00220-w
18. Ito T., Kanzler H., Duramad O., et al. Specialization, kinetics, and repertoire of type I interferon responses by human plasmacytoid predendritic cells // *Blood*. 2006. Vol. 107, N 6. P. 2423–2431. doi: 10.1182/blood-2005-07-2709
19. Bastard P., Lévy R., Gervais A., et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1 // *J Exp Med*. 2021. Vol. 218, N 7. P. e20210554. EDN: UNAMWT doi: 10.1084/jem.20210554.
20. Manry J., Bastard P., Gervais A., et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies // *Proc Nat Acad Sci USA*. 2022. Vol. 119, N 21. P. e2200413119. EDN: ILOFNS doi: 10.1073/pnas.2200413119
21. Shields A.M., Anantharachagan A., Arumugakani G., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK // *Clin Exp Immunol*. 2022. Vol. 209, N 3. P. 247–258. EDN: GOZILL doi: 10.1093/cei/uxac008
22. Kuster J.K., Unlu S., Makin T.A., et al. Low IgG trough and lymphocyte subset counts are associated with hospitalization for COVID-19 in patients with primary antibody deficiency // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022. Vol. 10, N 2. P. 633–636.e3. EDN: XUDOBG doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.030
23. Young B.E., Ong S.W., Kalimuddin S., et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 15. P. 1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204
24. Liu Y., Yan L.M., Wan L., et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, N 6. P. 656–657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
25. Terpos E., Ntanasios-Stathopoulos I., Elalamy I., et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol*. 2020. Vol. 95, N 7. P. 834–847. EDN: JKJBUT doi: 10.1002/ajh.25829
26. Lang-Meli J., Fuchs J., Mathe P., et al. Case series: Convalescent plasma therapy for patients with COVID-19 and primary antibody deficiency // *J Clin Immunol*. 2022. Vol. 42, N 2. P. 253–265. doi: 10.1007/s10875-021-01193-2
27. Brown L.K., Moran E., Goodman A., et al. Treatment of chronic or relapsing COVID-19 in immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 149, N 2. P. 557–561.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.031
28. Durkee-Shock J.R., Keller M.D. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022. Vol. 129, N 5. P. 562–571.e1. doi: 10.1016/j.anai.2022.06.009

29. Роппельт А.А., Лебедкина М.С., Чернов А.А., и др. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тикагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами // *Терапевтический архив*. 2023. Т. 95, № 1. С. 78–84. EDN: OZZWVC doi: 10.26442/00403660.2023.01.202088
30. Alhumaid S., Al Mutair A., Alali J., et al. Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab to prevent COVID-19 (pre-exposure prophylaxis): A systematic review and meta-analysis // *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 10, N 4. P. 118. doi: 10.3390/diseases10040118
31. Totschnig D., Augustin M., Niculescu I., et al. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis with sotrovimab and tixagevimab/cilgavimab in

- immunocompromised patients—A single-center experience // *Viruses*. 2022. Vol. 14, N 10. P. 2278. EDN: PILQSU doi: 10.3390/v14102278
32. Calabrese C., Kirchner E., Villa-Forte A., et al. Early experience with tixagevimab. Cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity // *RMD Open*. 2022. Vol. 8, N 2. P. e002557. EDN: XHCXEQ doi: 10.1136/rmdopen-2022-002557
33. Nyberg T., Ferguson N.M., Nash S.G., et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N 10332. P. 1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7

REFERENCES

1. Rahman S, Montero MT, Rowe K, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: Review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601–621. doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
2. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):46–53. EDN: DUDXBF doi: 10.1111/jpc.15811
3. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 17 of 14.12.2022. (In Russ).
4. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):345–355. EDN: MPQBSG doi: 10.1007/s10875-020-00928-x
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–1507. EDN: TEUJVD doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
6. Aydiner KE, Eltan BS, Babayeva R, et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses. *Allergy*. 2022;77(1):282–295. EDN: GSOQEO doi: 10.1111/all.15025
7. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):520–531. EDN: LBOGVG doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
8. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. EDN: VQUEYH doi: 10.1126/science.abd4570
9. Zhang Q, Bastard P, Cobat A, et al. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature*. 2022;603(7902):587–598. EDN: WGUBVJ doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
10. Kahn NY, Mukhina AA, Rodina SA, et al. COVID-19 infection in patients with primary immunodeficiencies. *Pediatrics: Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2020;99(6):83–90. EDN: PQNVZT doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
11. Tangye SG, Abel L, Al-Muhsen S, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):818–831. EDN: GRMEIO doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.010
12. Milota T, Sobotkova M, Smetanova J, et al. Risk factors for severe COVID-19 and hospital admission in patients with inborn errors of immunity: Results from a multicenter nationwide study. *Front Immunol*. 2022;(13):835770. EDN: EPALYI doi: 10.3389/fimmu.2022.835770
13. Drzymalla E, Green RF, Knuth M, et al. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review. *Clin Immunol*. 2022;(243):109097. EDN: WYPSAY doi: 10.1016/j.clim.2022.109097
14. *ESID diagnostic criteria for PID* [Electronic resource]. Available from: <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q7>. Accessed: 15.02.2024.
15. Shcherbina AY, Kuzmenko NB. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2017;4(3):51–57. EDN: ZFDCKT doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
16. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision, Vol. 1, tabular list. Fifth edition. 2016. P. 242–244.
17. Schmidt A, Peters S, Knaus A, et al. TBK1 and TNFRSF13B mutations and an autoinflammatory disease in a child with lethal COVID-19. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):55. EDN: CFVLLS doi: 10.1038/s41525-021-00220-w
18. Ito T, Kanzler H, Duramad O, et al. Specialization, kinetics, and repertoire of type I interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood*. 2006;107(6):2423–2431. doi: 10.1182/blood-2005-07-2709
19. Bastard P, Lévy R, Gervais A, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med*. 2021;218(7):e20210554. EDN: UNAMWT doi: 10.1084/jem.20210554
20. Manry J, Bastard P, Gervais A, et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(21):e2200413119. EDN: ILOFNS doi: 10.1073/pnas.2200413119
21. Shields AM, Anantharachagan A, Arumugakani G, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(3):247–258. EDN: GOZILL doi: 10.1093/cei/uxac008
22. Kuster JK, Unlu S, Makin TA, et al. Low IgG trough and lymphocyte subset counts are associated with hospitalization for COVID-19 in patients with primary antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):633–636.e3. EDN: XUDOBG doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.030
23. Young BE, Ong SW, Kalimuddin S, et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and

clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204

24. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):656–657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2

25. Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847 EDN: JKJBTU doi: 10.1002/ajh.25829

26. Lang-Meli J, Fuchs J, Mathe P, et al. Case series: Convalescent plasma therapy for patients with COVID-19 and primary antibody deficiency. *J Clin Immunol*. 2022;42(2):253–265. doi: 10.1007/s10875-021-01193-2

27. Brown LK, Moran E, Goodman A, et al. Treatment of chronic or relapsing COVID-19 in immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):557–561.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.031

28. Durkee-Shock JR, Keller MD. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):562–571.e1. doi: 10.1016/j.ana.2022.06.009

29. Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, et al. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary

immunodeficiencies. *Therapeut Arch*. 2023;95(1):78–84. EDN: OZZWVC doi: 10.26442/00403660.2023.01.202088

30. Alhumaid S, Al Mutair A, Alali J, et al. Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab to prevent COVID-19 (pre-exposure prophylaxis): A systematic review and meta-analysis. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2022;10(4):118. doi: 10.3390/diseases10040118

31. Totschnig D, Augustin M, Niculescu I, et al. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis with sotrovimab and tixagevimab/cilgavimab in immunocompromised patients-A single-center experience. *Viruses*. 2022;14(10):2278. EDN: PILQSU doi: 10.3390/v14102278

32. Calabrese C, Kirchner E, Villa-Forte A, et al. Early experience with tixagevimab. Cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity. *RMD Open*. 2022;8(2):e002557. EDN: XHCXEQ doi: 10.1136/rmdopen-2022-002557

33. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7

ОБ АВТОРАХ

* **Роппельт Анна Артуровна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;
ORCID: 0000-0001-5132-1267;
eLibrary SPIN: 7249-4423;
e-mail: roppelt_anna@mail.ru

Маркина Ульяна Алексеевна;
ORCID: 0000-0002-6646-4233;
e-mail: itcher.md@bk.ru

Бобрикова Елена Николаевна;
ORCID: 0000-0002-6534-5902;
eLibrary SPIN: 5806-7260;
e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Круглова Татьяна Сергеевна;
ORCID: 0000-0002-4949-9178;
eLibrary SPIN: 2884-5000;
e-mail: surckova.t@yandex.ru

Мухина Ольга Алексеевна;
ORCID: 0000-0002-3794-4991;
eLibrary SPIN: 7721-1941;
e-mail: mukhina.o.a@gmail.com

Лебедкина Марина Сергеевна;
ORCID: 0000-0002-9545-4720;
eLibrary SPIN: 1857-8154;
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Андренова Гэрэлма Владимировна;
ORCID: 0000-0001-7053-3900;
eLibrary SPIN: 2891-1650;
e-mail: andrenovagv@yandex.ru

Чернов Антон Александрович;
ORCID: 0000-0001-6209-387X;
eLibrary SPIN: 5893-5394;
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Anna A. Roppelt**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Pekhotnaya street, 123182 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-5132-1267;
eLibrary SPIN: 7249-4423;
e-mail: roppelt_anna@mail.ru

Ulyana A. Markina;
ORCID: 0000-0002-6646-4233;
e-mail: itcher.md@bk.ru

Elena N. Bobrikova;
ORCID: 0000-0002-6534-5902;
eLibrary SPIN: 5806-7260;
e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Tatiana S. Kruglova;
ORCID: 0000-0002-4949-9178;
eLibrary SPIN: 2884-5000;
e-mail: surckova.t@yandex.ru

Olga A. Mukhina;
ORCID: 0000-0002-3794-4991;
eLibrary SPIN: 7721-1941;
e-mail: mukhina.o.a@gmail.com

Marina S. Lebedkina;
ORCID: 0000-0002-9545-4720;
eLibrary SPIN: 1857-8154;
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Gerelma V. Andrenova;
ORCID: 0000-0001-7053-3900;
eLibrary SPIN: 2891-1650;
e-mail: andrenovagv@yandex.ru

Anton A. Chernov;
ORCID: 0000-0001-6209-387X;
eLibrary SPIN: 5893-5394;
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

Алексеева Екатерина Иосифовна, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0002-3874-4721;
eLibrary SPIN: 4713-9943;
e-mail: alekatya@yandex.ru

Караулов Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор,
академик РАН;
ORCID: 0000-0002-1930-5424;
eLibrary SPIN: 4122-5565;
e-mail: drkaraulov@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6010-7975;
eLibrary SPIN: 3887-6250;
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5083-6637;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

Ekaterina I. Alekseeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-3874-4721;
eLibrary SPIN: 4713-9943;
e-mail: alekatya@yandex.ru

Alexander V. Karaulov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-1930-5424;
eLibrary SPIN: 4122-5565;
e-mail: drkaraulov@mail.ru

Mariana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-6010-7975;
eLibrary SPIN: 3887-6250;
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-5083-6637;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16932>

Особенности формирования ранней иммунологической толерантности у пациентов с аллергическим ринитом при проведении иммунотерапии аллергенами

Д.А. Волкова¹, Г.Р. Бикчантаева², А.В. Лунцов², О.А. Барейчева², Н.Н. Умарова³,
О.В. Скороходкина¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

² Республиканская клиническая больница, Казань, Россия;

³ Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) доказана в многочисленных исследованиях. Изучение уровня расширенного спектра цитокинов Th1, Th2, Treg, Breg на фоне иммунотерапии, а также аллергенспецифических IgG4 (asIgG4) является перспективным, так как позволяет уточнить механизмы эффективности указанного метода у больных аллергическим ринитом.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом и, проанализировав динамику уровня отдельных цитокинов и asIgG4 через 6 месяцев лечения после инициации иммунотерапии, выявить наиболее значимые биомаркеры формирования ранней иммунологической толерантности.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с аллергическим ринитом в возрасте от 19 до 60 лет, которые получали иммунотерапию ($n=30$). Оценка клинической эффективности проводили с помощью валидизированной комбинированной шкалы CSMS. У всех пациентов исследованы уровни IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12, IL-10, TGF- β , asIgG4 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа исходно и 6 месяцев от начала АСИТ.

Результаты. Продemonстрирована высокая клиническая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии. Исходно общий балл по шкале CSMS соответствовал 3,75 [3,33; 4,5], через 6 месяцев — 1,83 [1,17; 2,67] ($p=0,000002$). Анализ динамики цитокинового профиля и asIgG4 показал повышение уровней TGF- β ($p=0,000002$), IL-12 ($p=0,000002$) и asIgG4 ($p=0,000003$), снижение уровня IL-4 ($p=0,000024$) спустя 6 месяцев от начала лечения. В указанные сроки нами не зарегистрировано статистически значимого повышения IFN- γ , IL-10 и снижения IL-13. Корреляционный анализ и анализ с применением метода главных компонент показал, что клинический эффект аллергенспецифической иммунотерапии ассоциирован с повышением уровней TGF- β и IL-12, умеренным повышением asIgG4 при снижении уровня IL-4.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют высокую клиническую эффективность аллергенспецифической иммунотерапии уже через 6 месяцев от момента её инициации. Значимым маркером эффективности иммунотерапии на этапе формирования ранней толерантности является TGF- β , повышение уровня которого находилось во взаимосвязи с повышенным уровнем IL-12 и сниженным IL-4. Увеличение продукции asIgG4 выражено в меньшей степени. Корреляционный анализ и анализ методом главных компонент показали взаимосвязь обсуждаемых биомаркеров с данными шкалы CSMS, что может указывать в пользу их выбора как потенциальных биомаркеров для оценки (прогноза) эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.

Ключевые слова: аллергический ринит; аллергенспецифическая иммунотерапия; комбинированная шкала CSMS; цитокины; аллергенспецифические IgG4.

Как цитировать:

Волкова Д.А., Бикчантаева Г.Р., Лунцов А.В., Барейчева О.А., Умарова Н.Н., Скороходкина О.В. Особенности формирования ранней иммунологической толерантности у пациентов с аллергическим ринитом при проведении иммунотерапии аллергенами // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 230–242. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16932>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16932>

Features of the formation of early immunological tolerance during immunotherapy with allergens in patients with allergic rhinitis

Daria A. Volkova¹, Gulnara R. Bikchantaeva², Alexey V. Luntsov², Olga A. Bareychева², Nailya N. Umarova³, Olesya V. Skorokhodkina¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

² Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Health, Kazan, Russia;

³ Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The effectiveness of allergen-specific immunotherapy has been proven in studies. Studying the level and expanded spectrum of Th1, Th2, Treg and Breg cytokines against the background of allergen-specific immunotherapy, as well as allergen-specific IgG4 (asIgG4), is promising, which will clarify the mechanisms of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis.

AIM: To evaluate the clinical effectiveness of allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis and to identify the most significant biomarkers of the formation of early immunological tolerance.

MATERIALS AND METHODS: We examined 30 patients with allergic rhinitis aged 19 to 60 years who received allergen-specific immunotherapy. The clinical effectiveness was assessed using the validated Combined Symptom Medication Score (CSMS). All patients had their serum levels of IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12, IL-10, TGF- β , and asIgG4 of enzyme-linked immunosorbent assay recorded at baseline and 6 months after the start of allergen-specific immunotherapy.

RESULTS: Allergen-specific immunotherapy has been demonstrated to be highly clinically effective in achieving control of allergic rhinitis. At baseline, the total CSMS score was 3.75 [3.33; 4.5], at the end of 6 months — 1.83 [1.17; 2.67] ($p=0.000002$). When analyzing the dynamics of the cytokine profile and asIgG4, an increasing in the level of TGF- β ($p=0.000002$), IL-12 ($p=0.000002$) and asIgG4 ($p=0.000003$) was revealed, as well as a decreasing in the level of IL-4 ($p=0.000024$) 6 months after the start of allergen-specific immunotherapy. We did not register an increase in IFN- γ and the expected increase in IL-10 and decrease of IL-13. The correlation and principal component analysis showed that the clinical effect of allergen-specific immunotherapy was associated with an increase in TGF- β and IL-12, a moderate increase in asIgG4 with a decrease of IL-4.

CONCLUSION: The results demonstrate the high clinical effectiveness of allergen-specific immunotherapy within 6 months from the moment of its initiation. Significant marker of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy at the stage of early tolerance formation is TGF- β , which increasement was in correlation with an increased IL-12 with a decrease of IL-4. The increase in asIgG4 is less pronounced. The conducted correlation and principal component analysis showed the relationship of the discussed biomarkers with the CSMS, which may indicate in favor of their choice as potential biomarkers for assessing the effectiveness of allergen-specific immunotherapy.

Keywords: allergic rhinitis; allergen-specific immunotherapy; CSMS composite scale; cytokines; allergen-specific IgG4.

To cite this article:

Volkova DA, Bikchantaeva GR, Luntsov AV, Bareycheva OA, Umarova NN, Skorokhodkina OV. Features of the formation of early immunological tolerance during immunotherapy with allergens in patients with allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):230–242. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16932>

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время аллергический ринит является одним из самых распространённых заболеваний человека и наблюдается у пациентов всех стран, характеризующихся самым разным уровнем социально-экономического развития, всех этнических групп и всех возрастов. Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространённость аллергического ринита в разных регионах мира составляет от 4 до 32%. В Российской Федерации аллергический ринит наблюдается у 10–24% населения [1], при этом симптомы заболевания значительно снижают качество жизни пациентов, влияя на работоспособность, учёбу, физическую активность и ночной сон. Кроме того, аллергический ринит является важнейшим фактором риска развития бронхиальной астмы, проявления которой отмечаются у 15–38% пациентов с аллергическим ринитом [2].

На современном этапе достигнуты несомненные успехи в терапии аллергического ринита. Согласно современным международным и отечественным согласительным документам, лечение аллергического ринита основывается на ступенчатом подходе к терапии заболевания, в рамках которого выделено четыре ступени фармакотерапии. Каждая ступень предполагает возможность назначения определённого объёма медикаментозных средств патогенетической терапии, а также аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), которая имеет ряд преимуществ по сравнению с медикаментозными методами лечения. Так, результатом завершения успешных курсов АСИТ являются сохранение длительной ремиссии заболевания, предупреждение расширения спектра аллергенов, к которым формируется сенсibilизация, а также профилактика формирования тяжёлых форм заболевания и перехода более лёгких клинических проявлений аллергии (аллергический ринит) в более тяжёлые (бронхиальная астма). В недавних метаанализах и систематических обзорах Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) убедительно показано, что пациенты с аллергическим ринитом, получающие АСИТ, отмечают значимое уменьшение тяжести аллергического ринита, снижение потребности в фармакотерапии, а также значительное улучшение качества жизни [3]. Кроме того, в отличие от других терапевтических методов, АСИТ является единственным методом терапии, способным модифицировать течение болезни благодаря изменению патологических механизмов, лежащих в основе иммунологических процессов аллергических заболеваний.

К настоящему времени известно, что в ходе проведения АСИТ происходит генерация аллергенспецифических регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и В-лимфоцитов (Breg), которые высвобождают супрессорные цитокины IL-10 и трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β). Под воздействием Treg и Breg происходит подавление функциональной активности Th2-лимфоцитов, что приводит

к снижению синтеза IL-4, IL-5 и IL-13. Совокупность указанных процессов способствует подавлению аллергического воспаления, снижению уровня аллергенспецифических IgE, а также смещению иммунного ответа в сторону Th1-профиля. При этом Breg играют ключевую роль в формировании иммунной толерантности к аллергенам за счёт синтеза аллергенспецифических IgG4 (asIgG4), которые способны конкурентно связываться с рецепторами Fc ϵ на поверхности тучных клеток и базофилов и подавлять функциональную активность аллергенспецифических IgE [4–6].

В последнее время проводится значительное количество исследований в отношении изучения механизмов реализации терапевтического эффекта АСИТ, однако к настоящему времени не удалось выявить конкретные биомаркеры, позволяющие объективно оценить эффективность такого лечения. Исходя из современных представлений о механизмах АСИТ, последний позиционный документ EAACI «Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma» (2017) предлагает ряд показателей-кандидатов для оценки (прогноза) эффективности АСИТ. Все они разделены на 7 доменов: IgE (уровень общего [total] IgE, tIgE; аллергенспецифического IgE, asIgE; их соотношение asIgE/tIgE); IgG-субклассы (специфические к аллергену asIgE, asIgG4, включая соотношение asIgE/asIgG4); инактивирующая активность сыворотки для IgE (IgE-facilitating allergen binding и IgE-binding factor); активация базофилов и клеточные маркеры (T-регуляторные клетки, В-регуляторные клетки, дендритные клетки), а также биомаркеры *in vivo* (включая провокационные тесты с аллергенами). Кроме того, среди предполагаемых биомаркеров оценки прогноза и эффективности АСИТ значимое место отводится определению отдельных цитокинов, хемокинов [7]. Предыдущие исследования показали, что повышение количества цитокинов Th1-лимфоцитов в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом на фоне снижения продукции цитокинов Th2-лимфоцитов, а также определение противовоспалительных (иммуносупрессорных) цитокинов IL-10, TGF- β могут быть прогностически значимыми [8].

Таким образом, в настоящее время является перспективным изучение уровня расширенного спектра цитокинов Th1, Th2, Treg и Breg на фоне АСИТ, а также asIgG4, что позволяет уточнить механизмы эффективности АСИТ у больных аллергическим ринитом.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом и, проанализировав динамику уровня отдельных цитокинов и asIgG4 через 6 месяцев после инициации АСИТ, выявить наиболее значимые биомаркеры формирования ранней иммунологической толерантности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое проспективное сплошное неконтролируемое.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 65 лет; установленный диагноз аллергического ринита; полученное добровольное информированное согласие;

Критерии исключения: проведение АСИТ на момент осмотра; проведение АСИТ в предыдущие 5 лет.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань).

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования для всех пациентов составила 6 месяцев. Пациенты, получающие препарат Сталораль «Аллерген пыльцы берёзы», находились под наблюдением с января по май 2023 года, в случае назначения препаратов Оралейр «Аллерген пыльцы луговых трав» или Сталораль «Аллерген клещей» — с февраля по июль 2023 года.

Описание медицинского вмешательства

Нами обследовано 47 пациентов с аллергическим ринитом в возрасте от 19 до 62 лет, которым в качестве патогенетической терапии аллергического ринита был назначен сублингвальный вариант АСИТ. С учётом критериев включения и исключения в исследование вошли 30 пациентов.

Диагноз «Аллергический ринит» был установлен согласно принятым стандартам диагностики заболевания с применением общеклинических и специфических методов обследования. Общеклинические методы включали оценку жалоб пациента, анамнез заболевания, результаты лабораторных (общий анализ крови с лейкоформулой, риноцитограмма) и инструментальных (передняя риноскопия) методов исследования. В свою очередь специфическое аллергологическое обследование проводилось в условиях аллергологического кабинета и включало постановку кожных тестов с неинфекционными аллергенами, а также исследование уровня аллергенспецифических IgE (slgE).

В последующем всем пациентам в период клинической ремиссии заболевания с учётом показаний и противопоказаний был назначен курс АСИТ с использованием стандартизованных лечебных аллергенов для сублингвального применения (Stallergenes, Франция) согласно инструкции производителя. Таким образом, 26 (86,7%) пациентов

получали лечение Сталораль «Аллерген пыльцы берёзы», 3 (10,0%) — препарат Оралейр «Аллерген пыльцы луговых трав», 1 (3,3%) — Сталораль «Аллерген клещей».

Оценка клинической эффективности АСИТ проводилась с помощью рекомендованной ЕААЦИ валидизированной комбинированной шкалы CSMS (Combined symptom medication score), которая представляет собой инструмент, содержащий вопросы о степени выраженности назальных и глазных симптомов по трёхбалльной шкале (где 0 — симптомы отсутствуют, 1 — лёгкие симптомы, 2 — умеренные симптомы, 3 — выраженные проявления) с расчётом среднего балла — dSS (от 0 до 3 баллов), а также потребности в медикаментозной терапии — dMS с подсчётом балла, характеризующего объём медикаментозного лечения (также по трёхбалльной шкале). При этом общий балл представлял собой сумму dSS и dMS (от 0 до 6 баллов) [9]. Таким образом, регистрация общего балла шкалы CSMS у пациентов с аллергическим ринитом проводилась исходно, а также спустя 6 месяцев от начала АСИТ. Снижение значения общего балла данной шкалы свидетельствовало об уменьшении интенсивности симптомов заболевания и потребности в медикаментозной терапии.

Кроме того, до начала инициации АСИТ всем пациентам было проведено дополнительное обследование с определением уровня отдельных цитокинов и содержания aslgG4 в сыворотке крови. Уровни IL-4, IL-13, интерферона гамма (IFN- γ), IL-12, IL-10, TGF- β , slgG4 измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с протоколами производителя: «IL-4, IL-10, IFN- γ — ELISA kit» (нг/мл), Вектор-Бест, Россия; «IL-13, IL-12p70, TGF- β — ELISA kit» (нг/мл), RayBiotech, США; тест-система с набором реагентов «slgG4-ELISA», Dr. Fooke Laboratorien GmbH, Германия; аллергены (*Dermatophagoides pteronyssinus*, берёза белая, тимopheева луговая), сорбированные в микрострипе для определения aslgG4 (нг/мл), Dr. Fooke Laboratorien GmbH, Германия. Повторное определение уровня указанных биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом проводилось спустя 6 месяцев от начала проведения АСИТ.

Основной исход исследования

В ходе исследования получены результаты оценки клинической эффективности АСИТ с помощью валидизированного опросника CSMS, а также проведён анализ динамики цитокинового профиля и уровня aslgG4 через 6 месяцев от начала инициации сублингвального варианта АСИТ.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

Анализ в подгруппах

Исследование не предполагало выделения подгрупп пациентов.

Методы регистрации исходов

Для регистрации исходов нами была разработана индивидуальная карта пациента, включающая данные общеклинического и специфического аллергологического обследования, результаты шкалы CSMS, а также значения уровня изучаемых цитокинов (пг/мл) и aslgG4 (нг/мл).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 3 от 21.03.2023).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, США). Проверку на нормальность распределений признаков осуществляли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Описательный анализ включал расчёт медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) для ненормально и несимметрично распределённых параметров. Достоверность различий между зависимыми выборками оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

Для оценки линейной зависимости между двумя непрерывными переменными использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). При этом критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05 [10].

В последующем с целью оценки влияния АСИТ на уровень отдельных цитокинов и содержание аллергенспецифических IgG4 в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом был применён метод многомерного анализа данных — метод главных компонент (МГК), в результате которого была построена МГК-модель на двух значимых главных компонентах. Данные были масштабированы в единицах стандартных отклонений, проверка модели осуществлялась методом кросс-валидации [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

С учётом критериев включения и исключения в исследование вошли 30 пациентов с аллергическим ринитом в возрасте от 19 до 60 лет (27 [19; 35]), из них 16 (53,3%) женщин и 14 (46,7%) мужчин. Результаты проведённого обследования показали, что подавляющее число пациентов (20; 66,7%) страдали персистирующей и лишь 10 (33,3%) — интермиттирующей формой аллергического ринита, при этом у всех пациентов наблюдалось среднетяжёлое течение заболевания.

В структуре сопутствующей патологии превалировал аллергический конъюнктивит (14; 46,7%); у 3 (10,0%)

пациентов симптомы аллергического ринита сочетались с клиническими проявлениями атопического дерматита.

Анализ данных специфического аллергологического обследования показал, что значительная часть пациентов имела сенсibilизацию к группе пыльцевых аллергенов (29; 96,7%), из них у большинства выявлена сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев (26; 86,7%). Сенсibilизация к аллергенам луговых и сорных трав также наблюдалась в значительном числе случаев — у 17 (56,7%) и 13 (43,3%) пациентов соответственно, реже — к бытовым и эпидермальным аллергенам — у 6 (20,0%) и 4 (13,3%). При этом полисенсibilизация отмечалась у 20 (66,7%) пациентов.

С учётом клинической значимости выявленной сенсibilизации нами был выбран препарат для проведения АСИТ.

Основные результаты исследования

Показатели данных шкалы CSMS у пациентов с аллергическим ринитом исходно отражали высокий уровень выраженности клинических проявлений риноконъюнктивита и потребности в медикаментозной терапии (3,75 [3,33; 4,5] балла), при этом отмечались более значимые проявления таких симптомов аллергического ринита, как чихание и водянистые выделения из носа. Так, исходно пациенты с аллергическим ринитом оценивали интенсивность чихания в 3,00 [2; 3] балла, что фактически соответствует максимальным значениям шкалы CSMS, а интенсивность водянистых выделений из носа — в 2,50 [1; 3] балла; в свою очередь интенсивность заложенности носа, которая также значимо влияет на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом, соответствовала 2,00 [2; 3] баллам. Аналогичные данные получены и в отношении зуда в полости носа — 2,00 [1; 2] балла (табл. 1). Симптомы аллергического конъюнктивита (зуд/покраснение глаз, слезотечение) пациенты с сочетанной патологией (14; 46,7%) оценивали в 2,50 [1; 3] и 2,00 [1; 3] балла соответственно (см. табл. 1).

Уже через 6 месяцев от момента инициации АСИТ у всех пациентов с аллергическим ринитом было зарегистрировано значимое уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов, а также сокращение объёма медикаментозной терапии аллергического ринита. Общий балл CSMS соответствовал 1,83 [1,17; 2,67] ($p=0,000002$), при этом отмечено существенное уменьшение кратности чихания и интенсивности ринореи до 1,00 [1; 2] ($p=0,000270$) и 1,00 [0; 1] ($p=0,000201$) соответственно. Сопоставимые данные были получены и в отношении симптомов заложенности и зуда полости носа, интенсивность которых оценивалась в 1,00 [1; 1] ($p=0,000099$) и 1,00 [0; 1] ($p=0,000477$) балл соответственно (см. табл. 1). Важно отметить, что через 6 месяцев терапии зарегистрировано значимое уменьшение выраженности симптомов сопутствующего конъюнктивита: интенсивность слезотечения снизилась до 0,00 [0; 1] ($p=0,000080$), а зуда/

Таблица 1. Показатели шкалы CSMS исходно и спустя 6 месяцев от начала аллергенспецифической иммунотерапии ($n=30$)
Table 1. Indicators of the CSMS scale at baseline and 6 months after the start of allergen-specific immunotherapy ($n=30$)

Показатели шкалы CSMS	Данные, Ме [Q1; Q2]		p
	Исходно	Через 6 мес	
Зуд в полости носа	2,00 [1; 2]	1,00 [0; 1]	0,000477*
Чихание	3,00 [2; 3]	1,00 [1; 2]	0,000270*
Ринорея	2,50 [1; 3]	1,00 [0; 1]	0,000201*
Заложенность носа	2,00 [2; 3]	1,00 [1; 1]	0,000099**
Зуд/покраснение глаз	2,50 [1; 3]	1,00 [0; 1]	0,000193*
Слезотечение	2,00 [1; 3]	0,00 [0; 1]	0,000080**
dSS	2,00 [1,5; 2,5]	0,83 [0,67; 1,17]	0,000003**
dMS	2,00 [1; 2]	1,00 [0; 2]	0,000196*
Общий балл (dSS+dMS)	3,75 [3,33; 4,5]	1,83 [1,17; 2,67]	0,000002**

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$ (статистическая значимость рассчитана с использованием критерия Вилкоксона).

Note. * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$ (Statistical significance was calculated using the Wilcoxon test).

покраснения глаз — до 1,00 [0; 1] балла ($p=0,000193$) (см. табл. 1). Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокую клиническую эффективность АСИТ уже через 6 месяцев от момента инициации терапии.

Одновременно с оценкой клинической эффективности АСИТ нами выполнено исследование уровня отдельных цитокинов, секретируемых основными адаптивными субпопуляциями лимфоцитов: Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4 и IL-13), IL-12, продуцируемого антигенпрезентирующими дендритными клетками, а также IL-10 и TGF- β , секретируемых Treg- и Vreg-лимфоцитами. Кроме того, нами были исследованы уровни аллергенспецифических IgG4 исходно и через 6 месяцев от начала АСИТ.

Анализ полученных результатов показал, что уровни IL-12 и IFN- γ исходно у пациентов с аллергическим ринитом составляли 0,140 пг/мл [0,11; 0,22] и 1,990 пг/мл [1,39; 2,49] соответственно. Спустя 6 месяцев отмечено статистически значимое повышение уровня IL-12 до 0,56 пг/мл [0,30; 0,68] ($p=0,000002$), при этом отмечалась тенденция к повышению уровня IFN- γ до 2,36 пг/мл [1,88; 3,57], однако статистической значимости различий полученных данных выявить не удалось (рис. 1).

Ожидаемой оказалась динамика ключевого цитокина Th2-лимфоцитов — IL-4, исходный уровень которого у пациентов с аллергическим ринитом соответствовал 2,240 пг/мл [2,07; 2,52], а уже через 6 месяцев от момента инициации АСИТ статистически значимо снизился до 1,69 [1,46; 1,85] ($p=0,000024$). В то же время динамика другого цитокина Th2-лимфоцитов — IL-13 — продемонстрировала повышение по сравнению с исходным уровнем. Так, если изначально уровень IL-13 соответствовал 0,030 пг/мл [0,03; 0,05], то через 6 месяцев от начала АСИТ его значения увеличились до 0,08 пг/мл [0,04; 0,11] ($p=0,000541$) (см. рис. 1).

Учитывая известные механизмы влияния АСИТ на иммунологические процессы при аллергических

заболеваниях, особое внимание мы уделили исследованию уровня супрессорных противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-10. Анализ полученных результатов показал, что исходно значения TGF- β соответствовали 9,060 пг/мл [7,90; 10,21], IL-10 — 3,375 пг/мл [2,91; 3,79]. Спустя 6 месяцев от начала АСИТ нами зарегистрировано существенное увеличение уровня TGF- β — 2008,51 пг/мл [355,6; 3364,17] ($p=0,000002$), что косвенно может указывать на активацию в первую очередь Т-регуляторных клеток. В то же время ожидаемого повышения уровня IL-10 выявить не удалось. Напротив, отмечалась тенденция к его снижению до 2,38 пг/мл [2,03; 3,00] (см. рис. 1). Кроме того, лечение обусловило статистически значимое увеличение уровня другого известного биомаркера эффективности АСИТ — аллергенспецифического IgG4. Так, исходный уровень asIgG4 соответствовал 5,050 нг/мл [4,30; 7,90], а уже через 6 месяцев лечения его значения достигли 14,95 нг/мл [12,10; 163,35] ($p=0,000003$) (см. рис. 1).

Следующим этапом нашей работы стала попытка выявить взаимосвязь между полученными изменениями цитокинового профиля, уровнем asIgG4 и клиническими параметрами эффективности АСИТ, которые оценивались по шкале CSMS. С этой целью нами проведён корреляционный анализ, а также применён метод главных компонент.

В результате проведённого анализа нам удалось выявить отрицательную корреляционную связь умеренной силы между общим баллом шкалы CSMS и уровнем IL-12 ($r=-0,625$; $p=0,0000001$), TGF- β ($r=-0,640$; $p=0,0000000$), а также asIgG4 ($r=-0,529$; $p=0,0000139$). Кроме того, нами установлена положительная корреляционная связь умеренной силы между показателем общего балла шкалы CSMS и уровнем IL-4 ($r=+0,601$; $p=0,0000004$). В свою очередь уровни IL-10 и IL-13 имели слабую корреляционную связь со значениями общего балла шкалы CSMS ($r=+0,411$; $p=0,0010953$, и $r=-0,296$; $p=0,0217631$, соответственно), а между значениями общего балла шкалы CSMS и IFN- γ

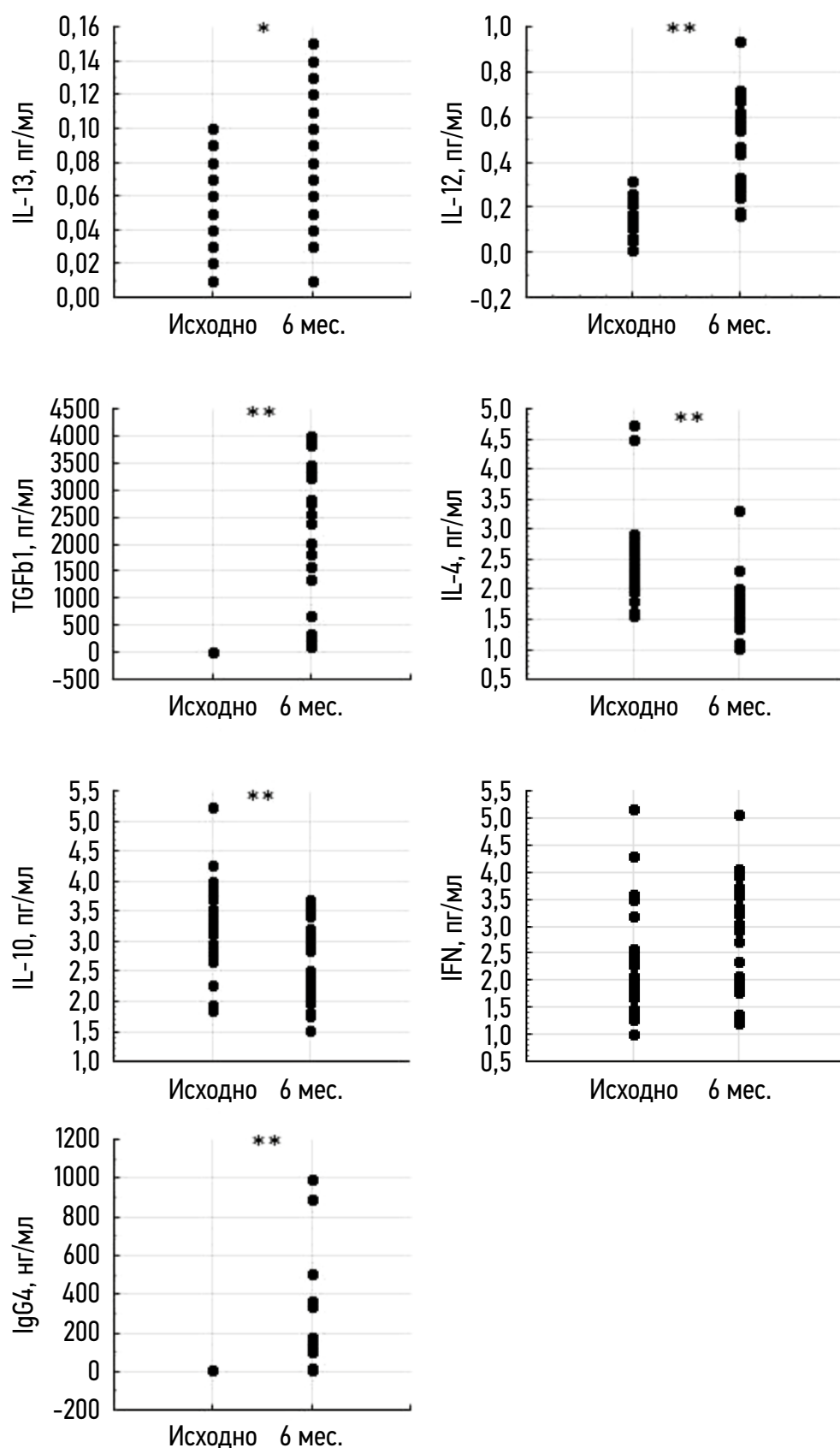


Рис. 1. Динамика цитокинового профиля и asIgG4. (Статистическая значимость рассчитана с использованием критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05: * $p < 0,001$ и ** $p < 0,0001$).

Fig. 1. Dynamics of the cytokine profile and asIgG4. (Statistical significance was calculated using the Wilcoxon test. The critical level of significance when testing statistical hypotheses in the study was taken equal to 0.05: * $p < 0,001$ и ** $p < 0,0001$).

Таблица 2. Взаимосвязь уровней цитокинов и данных шкалы CSMS ($n=30$)
Table 2. Relationship between cytokine levels and CSMS scale data ($n=30$)

Биомаркер эффективности АСИТ	Коэффициент корреляции Спирмена (r)		
	dSS	dMS	Общий балл (SS+MS)
IL-13	-0,287 $p=0,0260302^*$	-0,188 $p=0,1493700$	-0,296 $p=0,0217631^*$
IL-12	-0,536 $p=0,0000103^*$	-0,472 $p=0,0001389^*$	-0,625 $p=0,0000001^*$
TGF- β 1	-0,641 $p=0,0000000^*$	-0,405 $p=0,0013316^*$	-0,640 $p=0,0000000^*$
IL-4	0,553 $p=0,0000047^*$	0,444 $p=0,0003764^*$	0,601 $p=0,0000004^*$
IL-10	0,306 $p=0,0174698^*$	0,365 $p=0,0041818^*$	0,411 $p=0,0010953^*$
IFN	-0,119 $p=0,3635124$	0,023 $p=0,8635735$	-0,055 $p=0,6776907$
aslgG4	-0,496 $p=0,0000553^*$	-0,366 $p=0,0040692^*$	-0,529 $p=0,0000139^*$

Примечание. * $p < 0,05$. Линейная зависимость между непрерывными переменными рассчитана с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия.

Note. * $p < 0.05$. Linear relationships between continuous variables were calculated using Spearman's rank correlation coefficient (r). АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

какой-либо взаимосвязи установить не удалось ($r=-0,055$; $p=0,6776907$) (табл. 2).

В дополнение к корреляционному анализу для решения поставленных задач нами был применён метод главных компонент. Интерпретация МГК-модели проводилась одновременно по двум графикам — счетов (координаты наблюдений) и нагрузок (координаты переменных) — в пространстве главных компонент (рис. 2). Так, кластер красного цвета представляет собой наблюдения до назначения АСИТ, а кластер зелёного цвета — спустя 6 месяцев от начала инициации иммунотерапии. Подобное расположение кластеров по разные стороны от начала координат свидетельствует о значимом изменении изучаемых параметров у наблюдаемых пациентов в процессе проведения АСИТ.

В свою очередь график нагрузок позволяет интерпретировать скрытую первую главную компоненту (ГК1), которая показывает, каким образом АСИТ влияет на изучаемые параметры (рис. 3). Из рисунка видно, что в процессе проведения иммунотерапии аллергенами тесно взаимосвязанными оказались такие переменные, как показатель общего балла шкалы CSMS и уровни цитокинов IL-12 и TGF- β , поскольку все они имеют нагрузки выше 0,7 по обе стороны оси ГК1. Таким образом, мы видим, что через 6 месяцев после инициации АСИТ общий балл шкалы CSMS снижается, а показатели IL-12 и TGF- β , напротив, возрастают.

Вторая главная компонента (ГК2) перпендикулярна первой и, следовательно, свидетельствует об отсутствии связи отдельных изучаемых параметров с проводимой

АСИТ. Так, значения IFN- γ , имеющие максимальную нагрузку на эту ось, можно считать не изменяющимися в процессе лечения. В свою очередь переменные, характеризующие уровни IL-10, IL-13 и IL-4, имеют перекрёстные нагрузки на обе главные компоненты, что свидетельствует о меньшей степени влияния изменений уровня указанных цитокинов на результат лечения. Наименьшую нагрузку на обе главные компоненты (ГК1 и ГК2) имеет aslgG4, из чего следует, что повышение указанного параметра не столь значимо влияет на исход лечения пациентов с аллергическим ринитом через 6 месяцев от начала АСИТ. Кроме того, можно отметить, что близкое взаимное расположение на графике нагрузок таких пар цитокинов, как IL-10 и IL-4, а также IL-12 и TGF- β , свидетельствует об их положительной корреляции.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования не зафиксированы.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Продемонстрирована клиническая эффективность АСИТ. Представлены данные о динамике цитокинового

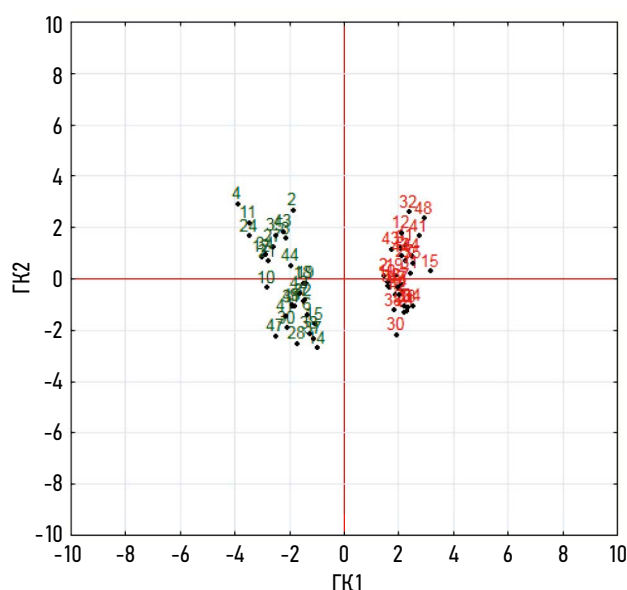


Рис. 2. График счетов в пространстве GK1–GK2.

GK1/2 — первая/вторая главная компонента.

Fig. 2. Graph of accounts in the space GK1–GK2.

GK1/2 — first/second principal component.

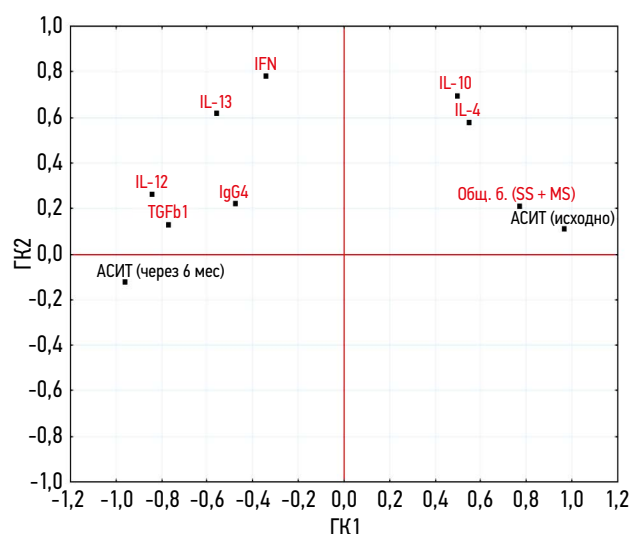


Рис. 3. График нагрузок в пространстве GK1–GK2.

GK1/2 — первая/вторая главная компонента.

Fig. 3. Graph of loads in the space GK1–GK2.

GK1/2 — first/second principal component.

профиля у пациентов с аллергическим ринитом через 6 месяцев после инициации АСИТ, выделены наиболее значимые биомаркеры терапевтической эффективности иммунотерапии аллергенами на этапе формирования ранней толерантности.

Обсуждение основного результата исследования

Высокая эффективность АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом к настоящему времени доказана в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализах, однако в реальной клинической практике АСИТ применяется недостаточно и, по оценкам специалистов,

используется менее чем у 10% пациентов [12]. Полученные нами данные также свидетельствуют о положительном клиническом эффекте АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом. Так, согласно результатам анализа данных комбинированной шкалы CSMS, уже через 6 месяцев от начала АСИТ у 100% пациентов отмечалось значимое уменьшение выраженности всех клинических симптомов аллергического ринита, а также сопутствующего аллергического конъюнктивита, что закономерно приводило к снижению потребности в медикаментозной терапии. В то же время ранее опубликованные нами данные показывают, что количество пациентов с аллергическим ринитом, получающих АСИТ в Республике Татарстан, составляет не более 19,5% [13]. Между тем известно, что АСИТ является единственным методом патогенетической терапии аллергического ринита, который способен привести к реконструкции иммунного ответа. В исследованиях последних лет были изучены клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования клинической толерантности при проведении АСИТ. Было показано, что эти механизмы реализуются путём сложного взаимодействия между различными клетками врождённого и адаптивного иммунитета посредством спектра продуцируемых ими цитокинов. В соответствии с современными представлениями, известно, что в процессе проведения АСИТ происходит генерация адаптивных регуляторных Т-клеток (Treg), секретирующих супрессорные цитокины IL-10 и TGF- β , что приводит к изменению баланса между клетками Th2 и Treg в пользу последних [14]. В нашем исследовании также удалось продемонстрировать существенное увеличение уровня TGF- β , значения которого достигали 2008,51 пг/мл [355,6; 3364,17] ($p=0,000002$) уже через 6 месяцев от начала проведения АСИТ, что косвенно свидетельствует об активации Treg-лимфоцитов. При этом важно отметить, что нами была обнаружена взаимосвязь между динамикой уровня TGF- β и клиническим эффектом проводимого лечения, оценённого по шкале CSMS ($r=-0,640$; $p=0,0000000$), которая подтверждается при анализе графика нагрузок построенной МГК-модели. В целом аналогичные данные были получены и другими авторами. Так, в исследовании G. Ciprandi и соавт. [15] зарегистрировано статистически значимое повышение уровня TGF- β в сыворотке крови пациентов уже после первого года проведения предсезонно-сезонного сублингвального варианта АСИТ (СЛИТ) пыльцевыми аллергенами. В то же время увеличения уровня сывороточного IL-10 спустя 6 месяцев после инициации терапии авторам получить не удалось. По данным других авторов, использующих метод регистрации цитокинов в стимулированной аллергеном культуре мононуклеаров периферической крови пациентов с аллергическим ринитом, увеличение продукции IL-10 было зафиксировано только ко второму году проведения сублингвального варианта АСИТ. При этом на сроках 4, 6 и 12 месяцев от начала инициации АСИТ фиксировались исключительно низкие значения IL-10. В нашем

исследовании уровень IL-10 через 6 месяцев после инициации АСИТ также соответствовал низким значениям. Исходя из приведённых данных, очевидно, следует предполагать, что статистически значимое увеличение IL-10 в сыворотке крови пациентов, получающих АСИТ, можно ожидать не ранее чем через 1 год от момента инициации терапии [16, 17].

Периферическая Т-клеточная толерантность на фоне проведения АСИТ характеризуется не только увеличением числа регуляторных Т-клеток, но и поляризацией иммунного ответа в сторону Т1-типа [14, 18]. Подавление активности Th2 с последующей генерацией Th1 приводит к изменению цитокинового профиля в сторону снижения уровней IL-4 и IL-13 и повышения концентрации IFN- γ в сыворотке крови, что способствует в дальнейшем подавлению аллергического воспаления и снижению выработки аллергенспецифических IgE [6]. В нашем исследовании также было зарегистрировано статистически значимое снижение уровня IL-4 ($p=0,000024$) уже через 6 месяцев после инициации АСИТ, при этом в ходе корреляционного анализа выявлено, что полученная динамика уровня IL-4 в процессе АСИТ имела взаимосвязь с её клиническим эффектом по данным шкалы CSMS ($r=+0,601$; $p=0,0000004$). В свою очередь уровень другого цитокина — IL-13, секретируемого Th2-лимфоцитами, в нашем исследовании не только не снижался, но даже несколько повышался по сравнению с исходным значением. Однако указанная тенденция, согласно данным корреляционного и МГК-анализа, не столь значимо влияла на исход проведённой АСИТ. Следует отметить, что аналогичные результаты сообщались ранее и другими авторами. Так, S. Keles с соавт. [19] провели регистрацию уровня IL-13 в стимулированной аллергеном культуре мононуклеаров периферической крови пациентов, получающих сублингвальный вариант иммунотерапии аллергенами, и продемонстрировали высокую продукцию IL-13 спустя 4 и 12 месяцев от начала АСИТ.

В свою очередь при регистрации уровня IL-12 спустя 6 месяцев от начала АСИТ нами было зафиксировано значимое повышение его уровня. Кроме того, согласно данным корреляционного анализа и интерпретации графика нагрузок построенной МГК-модели, повышение уровня IL-12 было тесно взаимосвязано с изменением уровня TGF- β , а также с клинической эффективностью проводимого лечения. Известно, что IL-12 вызывает дифференцировку Th1-клеток, ингибирует развитие Th2-лимфоцитов, стимулирует секрецию Th1-лимфоцитами IFN- γ [20]. Однако в нашем исследовании статистически значимого повышения уровня сывороточного IFN- γ нам получить не удалось, хотя он имел определённую тенденцию к увеличению. Повышение IFN- γ не имело связи и с клиническим исходом АСИТ. Следует отметить, что о подобных результатах ранее сообщалось другими авторами, которые при исследовании динамики сывороточной концентрации IFN- γ у пациентов с аллергическим ринитом, получающих

СЛИТ, также не обнаружили статистически значимого повышения указанного параметра спустя 6 месяцев применения СЛИТ, а проведённый корреляционный анализ не выявил связи между динамикой IFN- γ и клиническим эффектом иммунотерапии аллергенами [21].

В дополнение к Treg в подавлении Th2-ассоциированного иммунного ответа существенное значение принадлежит В-регуляторным клеткам (Breg), которые играют важную роль в подавлении синтеза IgE и индукции выработки IgG4. В свою очередь IgG4 могут индуцировать иммунологическую толерантность, предотвращая активацию базофилов и тучных клеток за счёт конкуренции со специфическими IgE за связь с аллергеном [18]. В нашем исследовании было продемонстрировано статистически значимое увеличение asIgG4 по сравнению с исходными данными ($p=0,000003$). Кроме того, была установлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между значениями asIgG4 и показателями комбинированной шкалы CSMS. Эти данные были подтверждены результатами проведённого в последующем МГК-анализа, который показал, что повышение концентрации asIgG4 спустя 6 месяцев от начала АСИТ влияет на клинический исход лечения, однако в меньшей степени, чем изменение уровня TGF- β . В целом аналогичные данные получены в исследовании А.Ю. Насуновой и Н.М. Ненашевой [22], которым удалось зарегистрировать статистически значимое (в 1,6–2 раза) увеличение IgG4 в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой, при этом была выявлена корреляционная связь умеренной силы между увеличением уровня IgG4 и выраженностью клинических симптомов аллергического риноконъюнктивита. Стойкое повышение уровня сывороточного asIgG4 в течение 3 лет использования СЛИТ пыльцевыми аллергенами продемонстрировали в своей работе J.J. Heeringa в соавт. [17].

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что АСИТ является высокоэффективным методом патогенетического лечения пациентов с аллергическим ринитом. Положительная динамика всех симптомов аллергического ринита отмечается уже через 6 месяцев от момента её инициации. Выраженный терапевтический эффект АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней TGF- β , IL-12, а также умеренным повышением аллергенспецифических IgG4 при снижении уровня IL-4, что позволяет сделать вывод о клинической значимости указанных маркеров при формировании ранней толерантности к аллергенам.

Ограничения исследования

При проведении исследования предварительный расчёт размера выборки не проводился. В результате полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет в полной мере провести экстраполяцию полученных результатов на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в проведённом нами исследовании данные демонстрируют высокую клиническую эффективность сублингвального варианта АСИТ уже через 6 месяцев от момента её инициации. Наиболее значимым маркером эффективности иммунотерапии аллергенами на этапе формирования ранней толерантности является TGF- β , повышение которого находилось в тесной взаимосвязи с повышенным уровнем IL-12 при снижении значений IL-4. Увеличение продукции aslgG4 на указанных сроках выражено в меньшей степени: очевидно, этот биомаркер эффективности АСИТ имеет большее значение на более поздних сроках формирования иммунологической толерантности.

Проведённый корреляционный и МГК-анализ показал взаимосвязь параметров обсуждаемых биомаркеров с положительной динамикой основных симптомов аллергического ринита, что может указывать в пользу их выбора как потенциальных биомаркеров для оценки клинической эффективности АСИТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены при поддержке гранта ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» № 2/22-10 от 02.08.2022.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.А. Волкова — обследование и подбор пациентов, сбор первичного материала, аналитическая оценка результатов, обзор литературы, написание текста статьи; Г.Р. Бикчантаева — проведение лабораторного анализа биологического материала (сыворотки крови пациентов); А.В. Лунцов, О.А. Барейчева — обследование и подбор пациентов; Н.Н. Умарова — статистическая обработка данных; О.В. Скороходкина — планирование и руководство исследованием, участие в описании и анализе полученных результатов, участие в написании рукописи и окончательное утверждение её для публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was supported financially by the Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Grant No. 2/22-10 dated August 8, 2022).

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

Authors' 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. D.A. Volkova — examination and selection of patients, collection of primary material, analytical assessment of results, literature review, writing of the article text; G.R. Bikchantaeva — conducting laboratory analysis of biological material (patients' blood serum); A.V. Luntsov, O.A. Bareycheva — examination and selection of patients; N.N. Umarova — statistical data processing; O.V. Skorokhodkina — planning and management of the study, participation in the description and analysis of the results, writing of the article, final approval of it for publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. Аллергический ринит // Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19, № 1. С. 100–141. EDN: WGQIPE doi: 10.36691/RJA1524
2. Аллергический ринит. Проект клинических рекомендаций. 2023. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/471.html. Дата обращения: 02.01.2024.
3. Agache I., Akdis C.A., Chivato T., et al. EAACI white paper on research, innovation and quality care. 2018. Режим доступа: https://hub.eaaci.org/education_books/eaaci-white-paper/. Accessed: 02.01.2024.
4. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens // World Allergy Organ J. 2015. Vol. 8, N 1. P. 17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2
5. Kappen J.H., Durham S.R., Veen H.I., Shamji M.H. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma // Ther Adv Respir Dis. 2017. Vol. 11, N 1. P. 73–86. EDN: YBCMLT doi: 10.1177/1753465816669662
6. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide // Pediatr Allergy Immunol. 2020. Vol. 31, Suppl. 25. P. 5–11. doi: 10.1111/pai.13189
7. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: An EAACI Position Paper // Allergy. 2017. Vol. 72, N 8. P. 1156–1173. EDN: YEVYBI doi: 10.1111/all.13138
8. Павлова К.С., Курбачева О.М., Галицкая М.А., Смирнов Д.С. Актуальные представления о механизмах аллерген-специфической терапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 4–5. С. 5–17. EDN: ZXHMGV doi: 10.36691/RJA290
9. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: An EAACI Position Paper // Allergy. 2014. Vol. 69, N 7. P. 854–867. EDN: UQGPMP doi: 10.1111/all.12383
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера, 2002. 305 с.
11. Otto M. Chemometrics: Statistics and computer application in analytical chemistry, third edition. G: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2017. 385 p.

12. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 1. С. 24–32. EDN: YOCWCF
13. Волкова Д.А., Скороходкина О.В., Лунцов А.В., Бикчантаева Г.Р. Диагностика и лечение пациентов с аллергическим ринитом в реальной клинической практике (на основе анализа базы данных) // Практическая аллергология. 2023. № 2. С. 68–74. EDN: GRPAXO doi: 10.46393/27129667_2023_2_68
14. Shamji M.H., Stephen R.D. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 140, N 6. P. 1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010
15. Ciprandi G., de Amici M., Tosca M.A., et al. Sublingual immunotherapy affects specific antibody and TGF-beta serum levels in patients with allergic rhinitis // Int J Immunopathol Pharmacol. 2009. Vol. 22, N 4. P. 1089–1096. doi: 10.1177/039463200902200425
16. O'Hehir R.E., Gardner L.M., de Leon M.P., et al. House dust mite sublingual immunotherapy: The role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells // Am J Respir Crit Care Med. 2009. Vol. 180, N 10. P. 936–947. doi: 10.1164/rccm.200905-0686OC
17. Heeringa J.J., McKenzie C.I., Varese N., et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for

ryegrass pollen allergy // Allergy. 2020. Vol. 75, N 5. P. 1121–1132. doi: 10.1111/all.14073

18. Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М. Поиск предиктивных биомаркеров эффективности аллергенспецифической иммунотерапии на основе современных представлений о механизмах ее действия // Российский аллергологический журнал. 2023. Т. 20, № 2. С. 187–200. EDN: MGNRTD doi: 10.36691/RJA7526
19. Keles S., Karakoc-Aydiner E., Ozen A., et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: Combination of sublingual and subcutaneous routes // J Allergy Clin Immunol. 2011. Vol. 128, N 4. P. 808–815.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.033
20. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник, 4-е издание, переработанное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 519 с.
21. Xian M., Feng M., Dong Y., et al. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells and serum cytokines in sublingual and subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis with or without asthma // Int Arch Allergy Immunol. 2020. Vol. 181, N 1. P. 71–80. doi: 10.1159/000503143
22. Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание // Российский аллергологический журнал, 2019. Т. 16, № 3. С. 35–45. EDN: AUOLZV doi: 10.36691/RJA1208

REFERENCES

1. Astaf'eva NG, Baranov AA, Vishneva EA, et al. Allergic rhinitis. *Russ J Allergy*. 2022;19(1):100–141. EDN: WGQIPE doi: 10.36691/RJA1524
2. *Allergic rhinitis*. Draft clinical guidelines. 2023. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html. Accessed: 02.01.2024.
3. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. *EAACI white paper on research, innovation and quality care*. 2018. Available from: https://hub.eaaci.org/education_books/eaaci-white-paper/. Accessed: 02.01.2024.
4. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2
5. Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):73–86. EDN: YBCMLT doi: 10.1177/1753465816669662
6. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl 25):1–101. doi: 10.1111/pai.13189
7. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017;72(8):1156–1173. EDN: YEVYBI doi: 10.1111/all.13138
8. Pavlova KS, Kurbacheva OM, Galickaja MA, Smirnov DS. Actual conception of allergen-specific immunotherapy mechanisms, potential biomarkers of efficacy and ways of enhancement. *Russ J Allergy*. 2017;14(4-5):5–17. EDN: ZXHMGV doi: 10.36691/RJA290
9. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867. EDN: UQGPMF doi: 10.1111/all.12383
10. Rebrova OJ. *Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica application programme package*. Moscow: Media Sfera; 2002. 305 p. (In Russ).
11. Otto M. *Chemometrics: Statistics and computer application in analytical chemistry, third edition*. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2017. 385 p.
12. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galickaja MA. Allergen-specific immunotherapy. Analytic review of current international and Russian Federal position papers. *Russ J Allergy*. 2017;14(1):24–32. EDN: YOCWCF
13. Volkova DA, Skorohodkina OV, Luncov AV, Bichchantaeva GR. Diagnosis and treatment of patients with allergic rhinitis in real clinical practice (based on database analysis). *Prakticheskaja allergologija*. 2023;(2):68–74. EDN: GRPAXO doi: 10.46393/27129667_2023_2_68
14. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010
15. Ciprandi G, de Amici M, Tosca MA, et al. Sublingual immunotherapy affects specific antibody and TGF-beta serum levels in patients with allergic rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):1089–1096. doi: 10.1177/039463200902200425
16. O'Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: The role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):936–947. doi: 10.1164/rccm.200905-0686OC
17. Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy*. 2020;75(5):1121–1132. doi: 10.1111/all.14073
18. Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM. Searching for predictive biomarkers of allergen-specific immunotherapy efficacy based on modern concepts of its mechanisms. *Russ J Allergy*. 2023;20(2):187–200. EDN: MGNRTD doi: 10.36691/RJA7526

19. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: Combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):808–815. e7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.033
20. Haitov RM. *Immunology*: Textbook, 4th edition, revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 519 p. (In Russ).
21. Xian M, Feng M, Dong Y, et al. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells and serum cytokines in sublingual and

subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):71–80. doi: 10.1159/000503143

22. Nasunova AY, Nenasheva NM. A comparison of different methods of the allergen-specific immunotherapy in patients with pollinosis: the results of open randomized study. *Russ J Allergy*. 2019;16(3):35–45. EDN: AUOLZV doi: 10.36691/RJA1208

ОБ АВТОРАХ

*** Волкова Дарья Александровна;**

адрес: Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань,
ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: 0000-0001-5262-8420;
eLibrary SPIN: 2030-1753;
e-mail: volkdash190296@gmail.com

Бикчантаева Гульнара Ринатовна;

ORCID: 0009-0006-5066-814X;
eLibrary SPIN: 2216-5197;
e-mail: grlki564@yandex.ru

Лунцов Алексей Владимирович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-2552-2107;
eLibrary SPIN: 7076-1967;
e-mail: luntsov@gmail.com

Барейчева Ольга Александровна;

ORCID: 0000-0002-1419-8746;
eLibrary SPIN: 8728-8883;
e-mail: olga-alex21@mail.ru

Умарова Наиля Нуриевна, канд. хим. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-4284-6034;
eLibrary SPIN: 5597-2620;
e-mail: nailyaumarova@yandex.ru

Скороходкина Олеся Валерьевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5793-5753;
eLibrary SPIN: 8649-6138;
e-mail: olesya-27@rumbler.ru

AUTHORS' INFO

*** Daria A. Volkova;**

address: 49 Butlerova street, 420012 Kazan, Republic of Tatarstan,
Russia;
ORCID: 0000-0001-5262-8420;
eLibrary SPIN: 2030-1753;
e-mail: volkdash190296@gmail.com

Gulnara R. Bikchantaeva;

ORCID: 0009-0006-5066-814X;
eLibrary SPIN: 2216-5197;
e-mail: grlki564@yandex.ru

Alexey V. Luntsov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-2552-2107;
eLibrary SPIN: 7076-1967;
e-mail: luntsov@gmail.com

Olga A. Bareycheva;

ORCID: 0000-0002-1419-8746;
eLibrary SPIN: 8728-8883;
e-mail: olga-alex21@mail.ru

Nailya N. Umarova, Cand. Sci. (Chem.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-4284-6034;
eLibrary SPIN: 5597-2620;
e-mail: nailyaumarova@yandex.ru

Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-5793-5753;
eLibrary SPIN: 8649-6138;
e-mail: olesya-27@rumbler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ALEX²

ALLERGY EXPLORER

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ

АЛЛЕРГОПАСПОРТ ПАЦИЕНТА



MAD^X

MACRO ARRAY DIAGNOSTICS



**НАНОТЕХНОЛОГИИ В
АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКЕ**



Одновременное определение
tlgE и **slgE** на основе экстрактов
и молекулярных алергокомпонентов



**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ
НА 300 АЛЛЕРГЕНОВ:**
120 ЭКСТРАКТОВ И 180 МОЛЕКУЛ



Ингибирование перекрестно-
реактивных **CCDs**

*Подробности см. в инструкции по применению



ИНМУНОТЕХ
МЕЖДУНАРОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ИННОВАЦИОННЫЕ ИММУННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

*Официальный дистрибьютор продукции **MADx** в России и странах СНГ
ООО «МФК ИНМУНОТЕХ». На правах рекламы.

www.macroarraydx.com
www.inmunotech.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16904>

Особенности сенсibilизации у пациентов с гнездной алопецией, ассоциированной с atopическими заболеваниями

Н.Н. Потекаев^{1, 2}, Г.П. Терещенко^{1, 3}, А.Н. Пампура⁴, А.Г. Гаджигорова¹, О.В. Жукова^{1, 3}, А.Н. Савастенко³

¹ Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Ассоциация гнездной алопеции и atopических заболеваний подтверждается в клинко-эпидемиологических, генетических и иммунологических исследованиях. Изучение особенностей сенсibilизации и структуры atopических заболеваний у пациентов с гнездной алопецией даёт возможность фенотипирования пациентов с atopическим статусом, а также рассмотрения дополнительных вариантов лечения гнездной алопеции.

Цель исследования — определить спектр сенсibilизации и структуру atopических заболеваний у пациентов с гнездной алопецией с учётом возраста и клинической формы алопеции.

Материалы и методы. Проведено сравнительное неконтролируемое исследование. Использованы данные обследования 162 пациентов обоего пола в возрасте от 5 лет до 51 года с диагнозами гнездной алопеции, atopического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита/риноконъюнктивита за период с апреля 2022 по май 2023 года. Проанализированы характер сенсibilизации и структура atopических заболеваний, подтверждённых методами специального аллергологического обследования. Оценка клинической формы гнездной алопеции проведена с учётом площади потери волос.

Результаты. Пациенты с atopическими заболеваниями распределены на две группы: с наличием гнездной алопеции ($n=54$; дети — 57%) и без неё ($n=108$; дети — 54%). Внутри групп сформированы подгруппы с учётом возраста. Среди пациентов группы 1 преобладала сезонная пыльцевая ($y=22$) и поливалентная ($y=13$) сенсibilизация, 6/13 пациентов имели тяжёлые формы гнездной алопеции, 6 — офиазис. Сравнение спектра сенсibilизации между группами не выявило различий. Анализ структуры atopических заболеваний показал, что среди пациентов с гнездной алопецией старше 18 лет аллергические заболевания респираторного тракта в изолированном виде встречались достоверно реже (ОШ 0,21; ДИ 0,07–0,60; $p=0,004$), но в этой группе чаще отмечались сочетанные формы аллергической патологии (ОШ 4,71; ДИ 1,43–15,58; $p=0,012$). Большинство пациентов с тяжёлыми формами гнездной алопеции были детского возраста (8/12) с поливалентной сенсibilизацией и клиническими проявлениями в виде респираторных и сочетанных atopических заболеваний.

Заключение. Коморбидность гнездной алопеции и болезней atopической природы проявляется повышенной частотой тяжёлых форм алопеции в детском возрасте и тенденцией к прогрессированию аллергического воспаления в виде сочетанных atopических заболеваний. Спектр сенсibilизации у пациентов с гнездной алопецией и без неё не различается и характеризуется преобладанием наиболее распространённых аллергенов (пыльца растений). Полученные результаты нацеливают на своевременное фенотипирование пациентов с гнездной алопецией с учётом аллергической предрасположенности, особенно у лиц с ранним началом и активным течением алопеции.

Ключевые слова: гнездная алопеция; atopические заболевания; сенсibilизация; коморбидность.

Как цитировать:

Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Пампура А.Н., Гаджигорова А.Г., Жукова О.В., Савастенко А.Н. Особенности сенсibilизации у пациентов с гнездной алопецией, ассоциированной с atopическими заболеваниями // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 243–253.
DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16904>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16904>

Features of sensitization in patients with alopecia areata, associated with atopic diseases

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, Galina P. Tereshchenko^{1,3}, Alexander N. Pampura⁴,
Aida G. Gadzhigorieva¹, Olga V. Zhukova^{1,3}, Alexey L. Savastenko³

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Association of alopecia areata and atopic diseases has been confirmed in clinical, epidemiologic, genetic and immunologic studies. The study of sensitization features and atopic diseases structure in alopecia areata patients makes it possible to phenotype patients with atopy and consider additional treatment options for alopecia areata.

AIM: To determine the sensitization spectrum and atopic diseases structure in alopecia areata patients considering the age and clinical form of alopecia.

MATERIALS AND METHODS: A comparative uncontrolled study was conducted. The data of 162 patients 5–51 years with alopecia areata, atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis for the period from April 2022 to May 2023 were used. The nature of sensitization and the structure of atopic diseases were analyzed. Clinical forms of alopecia areata were assessed by the hair-loss area.

RESULTS: The patients were divided according to alopecia areata status: the first group included 54 alopecia areata patients with atopic diseases, the second — 108 atopic patients without alopecia areata. Subgroups were formed according to age: in group 1 the mean age was 16.3 ± 1.38 years, 57% were children (5–17 years), 43% were older 18 years; in group 2 the mean age was 17.1 ± 1.43 years, 54% children and 46% adults. Among alopecia areata patients seasonal pollen sensitization prevailed (22/54 people); polyvalent sensitization was observed in 13/54 people, 6 of whom had severe forms of alopecia areata, 6 — ophiasis. Comparison of the sensitization spectrum between the groups revealed no differences. In group of adult alopecia areata patients isolated respiratory allergies were significantly less frequent (OR 0.21; CI 0.07–0.60; $p=0.004$), but combined atopic diseases were more frequently observed (OR 4.71; CI 1.43–15.58; $p=0.012$). Most patients with severe alopecia areata were children (8/12) with polyvalent sensitization and respiratory and combined atopic diseases.

CONCLUSION: The comorbidity of alopecia areata and atopy is manifested by an increased incidence of severe alopecia in childhood and a tendency to progression of allergic inflammation, realized as combined atopic diseases. The spectrum of sensitization in patients with and without alopecia areata does not differ and characterized by the predominance of the most common allergens (plant pollen). These results indicate the need for timely phenotyping of alopecia areata patients with allergic predisposition, especially with early onset and progressive alopecia.

Keywords: alopecia areata; atopic diseases; sensitization; comorbidity.

To cite this article:

Potekaev NN, Tereshchenko GP, Pampura AN, Gadzhigorieva AG, Zhukova OV, Savastenko AL. Features of sensitization in patients with alopecia areata, associated with atopic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):243–253. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16904>

Список сокращений

АЗ — atopические заболевания

АР — аллергический ринит

АтД — atopический дерматит

АТ — алопеция тотальная

АУ — алопеция универсальная

БА — бронхиальная астма

ГА — гнездная алопеция

ОБОСНОВАНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) — хроническое воспалительное заболевание волосяных фолликулов, приводящее к разной степени потери волос на голове и/или туловище и оказывающее выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. Предполагается, что нарушение иммунной толерантности и аутоиммунное повреждение волосяных фолликулов при ГА происходит в результате воздействия провоцирующих факторов у лиц с наследственной предрасположенностью. В качестве триггеров могут выступать несколько факторов, таких как инфекционная нагрузка, стресс, изменения иммунной реактивности организма и др. [1, 2]. Одним из таких триггеров, связанных с возникновением ГА, считают atopию [3].

Доказательства ассоциации ГА и atopических заболеваний (АЗ) прослеживаются в клинко-эпидемиологических, генетических и иммунологических исследованиях. Atopический дерматит (АтД), аллергический ринит/риноконъюнктивит и бронхиальная астма являются наиболее частой сопутствующей патологией при ГА. Частота регистрации atopических болезней среди пациентов с ГА почти в 2 раза выше, чем в общей популяции (38,2 и 20% соответственно) [4, 5]. У пациентов с ГА atopия в личном или семейном анамнезе была выявлена у 60,7% взрослых и 25% детей, АтД — у 15,6% взрослых и 39,5% детей [6, 7]. Наличие АЗ рассматривается не только как фактор риска возникновения, но и как предиктор ранней манифестации, увеличения количества рецидивов и развития тяжёлых форм ГА, причём отмечено повышение риска с каждым дополнительным atopическим состоянием [4, 8].

Возможным объяснением взаимосвязи АЗ и ГА считают совпадающие генетические локусы восприимчивости, дисрегуляцию иммунной системы и общие иммунологические механизмы патогенеза ГА и аллергических болезней, в частности АтД, который является наиболее ранним и одним из самых частых проявлений atopического статуса [9–11]. Ключевым патогенетическим механизмом АтД являются иммунные нарушения, связанные с Th2-лимфоцитами и продуцируемыми ими цитокинами (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и др.), которые усугубляют дефекты кожного барьера, активируют выработку IgE, способствуют хронизации воспаления в коже и выраженному зуду [12]. Иммунный профиль при АтД характеризуется гетерогенностью, проявляющейся не только гиперпродукцией Th2-медиаторов, но и активацией Th22-, Th17- и Th1-ассоциированных цитокинов [13]. Ведущая роль в патогенезе ГА принадлежит Th1/IFN- γ типу

иммунного ответа, опосредующего утрату иммунной привилегии и аутоиммунное повреждение клеток волосяной луковицы [14]. В то же время у пациентов с ГА определены повышенная экспрессия Th2-цитокинов и хемокинов в очагах поражения и в сыворотке крови, а также увеличение уровня IgE, эозинофилов и инфильтрация эозинофилами и тучными клетками очагов воспаления, коррелирующие с тяжестью ГА [15–17]. Подтверждением существования определённого подтипа ГА у пациентов с atopическим статусом являются результаты положительного влияния на отращивание волос дупилумаба, блокирующего IL-4/IL-13 рецепторы, и антигистаминных препаратов [18–20].

Другим вероятным механизмом, объясняющим ассоциацию ГА и АтД, может быть формирование аутореактивности при АтД в результате повреждения кожного барьера и активации провоспалительных цитокинов, что приводит к выработке специфических антител к экзо- и аутоантигенам, которые могут влиять на иммунную привилегию и инициировать развитие ГА у генетически предрасположенных лиц [21]. Изучается также роль мутаций белка филаггрина (FLG) у пациентов с АтД и ГА. Так, при сочетании ГА и АтД наличие соответствующих мутаций в гене *FLG* значительно повышает риск развития у такого пациента тяжёлых форм алопеции [22].

Одним из косвенных признаков «пересечения» atopии и ГА некоторые авторы считают наблюдение определённой сезонности рецидивов ГА, которые совпадают с периодами обострений АЗ [23]. В одном из исследований показано, что чаще всего рецидивы ГА возникают в холодное время года, а летом отмечается очевидная ремиссия заболевания. При этом у пациентов с atopическим типом ГА наибольший пик обострений приходится на март и октябрь [24]. Эти сведения, не являясь прямым подтверждением влияния на течение ГА пыльцевых аллергенов, указывают на совпадение периодов активной стадии ГА с характерной для АтД сезонностью обострений.

Определение характера АЗ и спектра сенсibilизации у пациентов с ГА поможет разработать диагностический скрининг для выявления atopического статуса у пациентов с ГА и предложить дополнительные варианты терапии для повышения эффективности лечения ГА. До настоящего времени возможности использования противовоспалительной терапии, применяемой в лечении АЗ, у больных с ГА практически не изучены [25].

Цель исследования — определить спектр сенсibilизации и структуру АЗ у пациентов с ГА с учётом возраста и клинической формы алопеции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное когортное сравнительное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие диагноза аллергического ринита/риноконъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита (код МКБ-10: J30.1; J30.2; J30.3; J30.4; J45.0; J45.8; H10.1; L20.8), подтвержденного в соответствии с принятыми стандартами диагностики; наличие установленного диагноза ГА (код МКБ-10: L63.0; L63.1; L63.2; L63.8).

Критерии исключения: пациенты, у которых клинико-диагностические данные не позволяли достоверно подтвердить диагноз атопических заболеваний и ГА; пациенты с ремиссией ГА на момент исследования.

Условия проведения

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра филиала «Юго-Западный» ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ МНПЦДК).

Продолжительность исследования

Сбор и анализ полученных данных проводили с апреля 2022 по май 2023 года.

Описание медицинского вмешательства

В исследование включены 162 пациента обоего пола в возрасте от 5 лет до 51 года, получавшие амбулаторную помощь в филиале «Юго-Западный» ГБУЗ МНПЦДК. Всем участникам проводились стандартные медицинские исследования и манипуляции в рамках оказания плановой амбулаторной помощи по профилю «дерматовенерология» и «аллергология и иммунология», включающие заполнение медицинской документации, сбор анамнеза, клинический осмотр, забор крови, специальное аллергологическое обследование, инструментальные методы диагностики.

Основной исход исследования

В ходе исследования выявлена и/или подтверждена с помощью специфического аллергообследования атопическая сенсibilизация у пациентов с ГА с разделением её на группы согласно классификации аллергенов: пыльцевая, бытовая (клещи домашней пыли), эпидермальная, поливалентная. Проведён сравнительный анализ спектра сенсibilизации и структуры АЗ по нозологическим формам с целью разработки диагностических мероприятий по выявлению атопического статуса у пациентов с ГА.

Выявлена корреляция между тяжестью течения ГА и наличием более одного АЗ у пациентов с данными сочетанными патологиями.

Анализ в подгруппах

Пациенты, включённые в исследование ($n=162$), разделены на группы с учётом наличия ГА. Группу исследования составили 54 человека, мужского и женского пола, имеющие ГА и АЗ. В группу сравнения вошли 108 пациентов с АЗ без ГА. По возрастной категории внутри обеих групп выделены подгруппы: пациенты детского возраста (от 5 до 17 лет включительно) и взрослые пациенты (от 18 лет до 51 года). В исследуемой группе пациенты с ГА также распределялись с учётом клинической формы алопеции согласно общепринятой классификации, отражающей площадь потери волос: локальная форма, многоочаговая форма (более трёх очагов), офаизис, субтотальная алопеция, тотальная/универсальная алопеция.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам с ГА заполнялась специальная амбулаторная карта, предложенная в методических рекомендациях ДЗМ [26]. Для диагностики АЗ и определения спектра сенсibilизации проводилось специальное аллергологическое обследование, включающее сбор аллергологического анамнеза (анамнез настоящего заболевания; анамнез респираторных проявлений атопии; семейный анамнез аллергических заболеваний; фармакологический анамнез; пищевой анамнез); кожные prick и скарификационные тесты со стандартными наборами бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов (производство объединений «Биомед» имени И.И. Мечникова и «Микроген», Россия). Кожные тесты проводили и оценивали по общепринятой методике согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов. Определение уровня специфических IgE (sIgE) к экстрактам ингаляционных, пищевых, грибковых аллергенов проводилось с использованием тест-систем Phadia ImmunoCAP (Швеция). Определялись sIgE к следующим наиболее распространённым аллергенам: берёзе, тимopheевке, полыни, эпителию кошки, эпителию собаки, клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, плесневому грибу *Alternaria*, коровьему молоку, куриному яйцу, пшенице. Количественное определение общего IgE в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем R-Biopharm (Германия). Диагноз АтД устанавливали на основании диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka, согласно рекомендациям российских и международных согласительных документов [27]. Пациентам с симптомами респираторной аллергии при необходимости проводилось инструментальное диагностическое исследование — определение функции внешнего дыхания с применением бронходилатационного теста на аппарате для спирометрии MIR Spirolab I (Италия).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МНПЦДК (протокол № 58 от 31.03.2022). Все пациенты или их законные представители подписывали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

Предварительный расчёт выборки не проводился.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10 и Microsoft Excel (2016). Качественные параметры были представлены частотой встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов в соответствующих группах. Для количественных показателей рассчитывались средние арифметические (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для сравнения параметров в группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его доверительные интервалы (ДИ). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью непараметрического U -критерия Манна–Уитни для малых выборок при уровне статистической значимости (p) $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Средний возраст пациентов с ГА и АЗ в исследуемой группе ($n=54$) составил $16,3 \pm 1,38$ года, из них пациентов детского возраста 57% (31/54; 5–17 лет включительно),

взрослых — 43% (23/54; от 18 лет и старше). В группе сравнения среди пациентов с АЗ без ГА ($n=108$) средний возраст составил $17,1 \pm 1,43$ года, при этом пациентов детского возраста было 54% (58/108), взрослых — 46% (50/108).

Наибольшее число пациентов исследуемой группы имели многоочаговые формы ГА (22/54; 41%). Тяжёлые формы ГА — тотальная (АТ) и универсальная (АУ) — наблюдались у 12/54 (22%) человек, субтотальная форма — у 5/54 (9%), клиническая форма в виде офиазиса — у 9/54 (17%), локальная (очаговая) — у 6/54 (11%).

Основные результаты исследования

У пациентов обеих групп проводился анализ сенсibilизации и структуры АЗ с учётом возраста (табл. 1, 2). В исследуемой группе изучалась корреляция между формами ГА, спектром сенсibilизации и аллергическими заболеваниями.

В группе пациентов с ГА и АЗ анализ спектра сенсibilизации показал преобладание сенсibilизации к пыльцевым аллергенам (22/54), которая была выявлена у пациентов с разными формами ГА; поливалентная сенсibilизация наблюдалась у 13/54 человек, 6 из которых имели тяжёлые формы ГА, 6 — клиническую форму офиазиса; сенсibilизация к клещам домашней пыли наблюдалась у 8 человек. В 7 случаях установлен диагноз АтД без выявленной сенсibilизации, который был расценён как не-IgE-зависимый тип (рис. 1).

Сравнение спектра сенсibilизации между группами 1 (пациенты с ГА) и 2 (пациенты без ГА) не выявило различий (рис. 2).

Таблица 1. Распределение спектра сенсibilизации среди пациентов с/без гнездовой алопеции с учётом возраста

Table 1. Age-related distribution of the sensitization spectrum among patients with and without alopecia areata

Спектр сенсibilизации	Группа, абс.						ОШ (95% ДИ), <i>p</i>
	А3+ГА (<i>n</i> =54)			А3 без ГА (<i>n</i> =108)			
	5–17 лет <i>n</i> =31	≥18 лет <i>n</i> =23	Всего	5–17 лет <i>n</i> =58	≥18 лет <i>n</i> =50	Всего	
Пыльцевая	14	8	22	24	27	51	1,23 (0,60–2,50), <i>p</i> =0,213
Клещи домашней пыли	5	3	8	8	4	12	0,85 (0,27–2,86), <i>p</i> =0,999
Эпидермальная	1	3	4	4	8	12	0,85 (0,27–2,86), <i>p</i> =0,999
Поливалентная	8	5	13	17	9	26	0,65 (0,28–1,54), <i>p</i> =0,999
Без выявленной сенсibilизации	3	4	7	5	2	7	2,08 (0,56–7,70), <i>p</i> =0,999

Примечание. АЗ+ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями и гнездовой алопецией; АЗ без ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями без гнездовой алопеции; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Note. АЗ+ГА — group of patients with atopic diseases and alopecia areata; АЗ без ГА — group of patients with atopic diseases without alopecia areata; ДИ — confidence interval; ОШ — odds ratio.

Таблица 2. Распределение atopических заболеваний среди пациентов с/без гнёздной алопеции с учётом возраста
Table 2. Age-related distribution of atopic diseases among patients with and without alopecia areata

АЗ	Группа, абс.				ОШ (95% ДИ), <i>p</i>	
	АЗ+ГА (<i>n</i> =54)		АЗ без ГА (<i>n</i> =108)			
	5–17 лет <i>n</i> =31	≥18 лет <i>n</i> =23	5–17 лет <i>n</i> =58	≥18 лет <i>n</i> =50	5–17 лет	≥18 лет
АтД	7	6	22	8	0,48 (0,18–1,29) <i>p</i> =1,162	1,85 (0,56–6,15) <i>p</i> =0,347
АР и/или БА (РА)	15	8	16	36	2,46 (0,99–6,11) <i>p</i> =0,063	0,21 (0,07–0,60) <i>p</i> =0,004
АтД+РА	9	9	20	6	0,78 (0,30–2,00) <i>p</i> =0,643	4,71 (1,43–15,58) <i>p</i> =0,012

Примечание. АЗ+ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями и гнёздной алопецией; АЗ без ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями без гнёздной алопеции; АтД — atopический дерматит; АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; РА — респираторные аллергии; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.
Note. АЗ+ГА — group of patients with atopic diseases and alopecia areata; АЗ без ГА — group of patients with atopic diseases without alopecia areata; АтД — atopic dermatitis; АР — allergic rhinitis; БА — bronchial asthma; РА — respiratory allergies; ДИ — confidence interval; ОШ — odds ratio.

Анализ структуры АЗ у пациентов с atopической ГА показал, что большинство пациентов (23/54; 43%) имели респираторные АЗ (15 детей и 8 взрослых), у 13/54 (24%) пациентов зарегистрирован АтД (7 детей и 6 взрослых), 18/54 (33%) пациентов (9 детей и 9 взрослых) имели сочетанные АЗ (АЗ респираторного тракта + АтД). Пациенты с тяжёлыми формами ГА (АТ/АУ) преимущественно были детского возраста (8/12) с поливалентной сенсibilизацией и клиническими проявлениями в виде респираторных проявлений аллергии и сочетанных АЗ (табл. 3).

Сравнение структуры АЗ между группами пациентов с ГА и без ГА с учётом возраста показало отсутствие различий в возрасте 5–17 лет (рис. 3), однако между группами пациентов старше 18 лет в структуре АЗ отмечались достоверные различия (рис. 4). Было выявлено, что АЗ респираторного тракта в изолированном виде у взрослых пациентов с ГА встречались достоверно реже (ОШ 0,21;

ДИ 0,07–0,60; *p*=0,004), но в этой группе чаще отмечались сочетанные atopические болезни — atopический дерматит и аллергический ринит и/или бронхиальная астма (ОШ 4,71; ДИ 1,43–15,58; *p*=0,012).

Таким образом, у пациентов с ГА с возрастом наблюдается прогрессирование аллергического воспаления, что реализуется развитием сочетанных АЗ.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Наличие ГА у пациентов с АЗ не ассоциировано с определённым профилем сенсibilизации. Структура АЗ

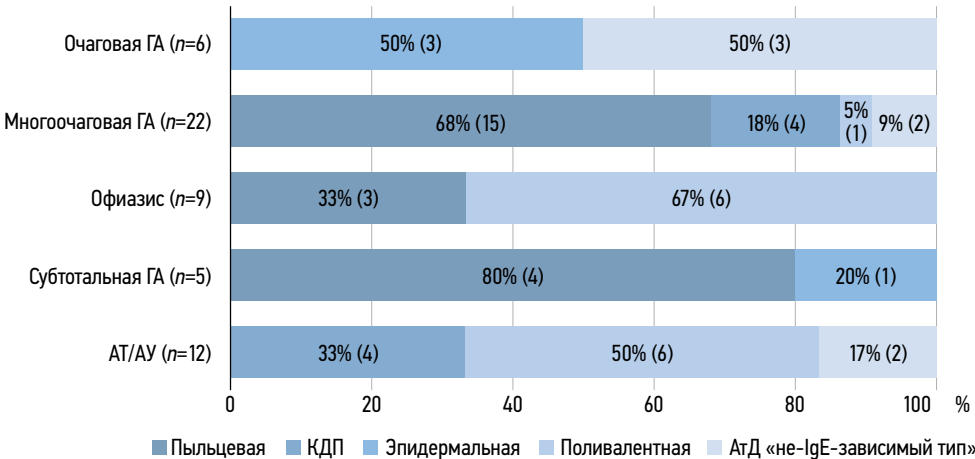


Рис. 1. Распределение пациентов группы 1 с учётом клинической формы гнёздной алопеции и характера сенсibilизации.
ГА — гнёздная алопеция; АТ/АУ — тотальная/универсальная форма гнёздной алопеции; КДП — клещи домашней пыли; АтД — atopический дерматит.

Fig. 1. Distribution of patients in the group 1 taking into account the clinical form of alopecia areata and the nature of sensitization.
ГА — alopecia areata; АТ/АУ — total/universal form of alopecia areata; КДП — house dust mites; АтД — atopic dermatitis.

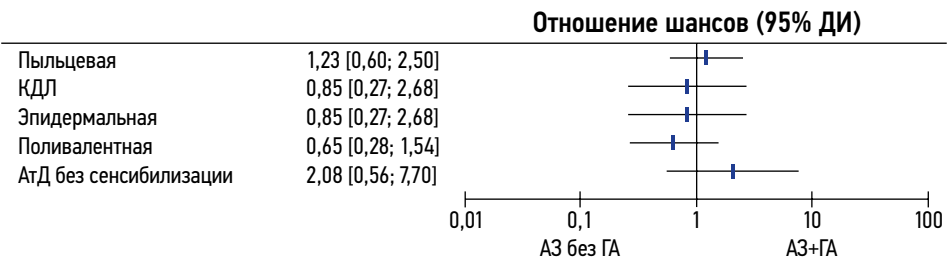


Рис. 2. Сравнение шансов встречаемости различного спектра сенсibilизаций среди групп 1 и 2 в зависимости от наличия гнёздной алопеции. АЗ+ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями и гнёздной алопецией; АЗ без ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями без гнёздной алопеции; КДП — клещи домашней пыли; АтД — atopический дерматит.

Fig. 2. Comparison of odds of occurrence of different forms of sensitization among groups 1 and 2 depending on the presence of alopecia areata. АЗ+ГА — group of patients with atopic diseases and alopecia areata; АЗ без ГА — group of patients with atopic diseases without alopecia areata; КДП — house dust mites; АтД — atopic dermatitis.

Таблица 3. Распределение пациентов группы 1 с учётом клинической формы гнёздной алопеции

Table 3. Distribution of patients in group 1 with regard to the clinical form of alopecia areata

А3	Клиническая форма гнездной алопеции, абс.									
	АТ/АУ n=12	Субтотальная n=5		Офиазис n=9		Многоочаговая n=22		Локальная n=6		
	Возраст, лет									
	5–17	≥18	5–17	≥18	5–17	≥18	5–17	≥18	5–17	≥18
АтД	2	-	1	-	2	-	-	4	2	2
АР и/или БА	3	1	3	2	-	1	9	4	-	-
АтД+АР/БА	3	3	-	2	6	-	-	2	-	2

Примечание. АТ — алопеция тотальная; АУ — алопеция универсальная; АЗ — atopические заболевания; АтД — atopический дерматит; АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма.

Note. АТ — alopecia totalis; АУ — alopecia universalis; АЗ — atopic diseases; АтД — atopic dermatitis; АР — allergic rhinitis; БА — bronchial asthma.

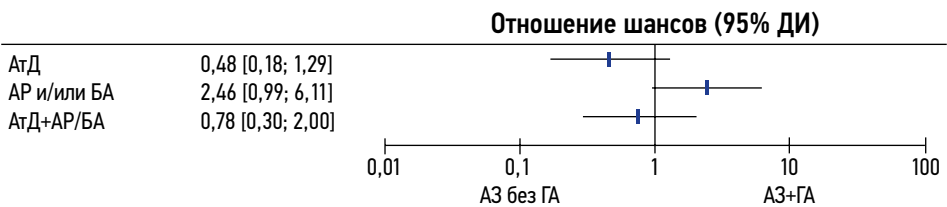


Рис. 3. Сравнение шансов встречаемости различных форм atopических заболеваний между группами 1 и 2 в зависимости от наличия гнёздной алопеции среди пациентов 5–17 лет. АЗ без ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями без гнёздной алопеции; АЗ+ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями и гнёздной алопецией; АтД — atopический дерматит; АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма.

Fig. 3. Comparison of odds of occurrence of different forms of atopic diseases in groups 1 and 2 depending on the presence of alopecia areata among patients 5–17 years old. АЗ без ГА — group of patients with atopic diseases without alopecia areata; АЗ+ГА — group of patients with atopic diseases and alopecia areata; АтД — atopic dermatitis; АР — allergic rhinitis; БА — bronchial asthma.

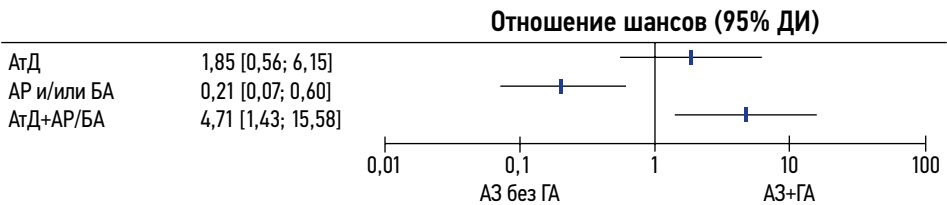


Рис. 4. Сравнение шансов встречаемости различных форм atopических заболеваний между группами 1 и 2 в зависимости от наличия гнёздной алопеции среди пациентов старше 18 лет. АЗ без ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями без гнёздной алопеции; АЗ+ГА — группа пациентов с atopическими заболеваниями и гнёздной алопецией; АтД — atopический дерматит; АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма.

Fig. 4. Comparison of odds of occurrence of different forms of atopic diseases in groups 1 and 2 depending on the presence of alopecia areata among patients over 18 years of age. АЗ без ГА — group of patients with atopic diseases without alopecia areata; АЗ+ГА — group of patients with atopic diseases and areata alopecia; АтД — atopic dermatitis; АР — allergic rhinitis; БА — bronchial asthma.

не зависела от наличия ГА, и в целом среди них преобладали АЗ респираторного тракта и сочетанные АЗ, а также сенсibilизация к пыльцевым аллергенам. При ассоциации АЗ и ГА наблюдается тенденция к их взаимному отягощению, что характеризуется преобладанием полиморбидной атопической патологии и более частой регистрацией тяжёлых форм алопеции в детском возрасте.

Обсуждение основного результата исследования

Изучение спектра сенсibilизации у пациентов с ГА проводилось в единичных работах [28, 29]. В одном исследовании сообщается о достоверном повышении уровня специфических IgE к клещам домашней пыли у пациентов с ГА и сопутствующими АЗ. При этом у пациентов, которые получали десенсibilизирующую терапию и антигистаминные препараты наряду со стандартной местной терапией ГА, отмечался более выраженный эффект восстановления волос в сравнении с пациентами, которые получали только лечение ГА [29]. Необходимо учитывать, что клещи домашней пыли признаны наиболее распространённым аэроаллергеном и самой частой причиной развития респираторных аллергических заболеваний во всём мире, в том числе в Китае, где проводилось исследование. Известно, что спектр тех или иных аллергенов в каждом конкретном регионе зависит во многом от климатогеографических и экологических условий и может различаться. В нашем исследовании у пациентов с ГА, как и у пациентов без алопеции, выявлялась преимущественно сенсibilизация к аллергенам пыльцы растений, что с учётом данных соответствующих эпидемиологических исследований [30, 31] свидетельствует о том, что характер сенсibilизации у пациентов с ГА не имеет каких-либо специфических особенностей и отображает общую тенденцию основного спектра сенсibilизации в зависимости от региона.

Анализ структуры распределения АЗ среди пациентов с ГА в сравнении с пациентами без алопеции показал, что наличие аутоиммунного заболевания — ГА — определяет тенденцию к развитию более одной нозологической формы атопической болезни, что в целом характеризует суть коморбидности, заключающуюся во взаимном отягощающем влиянии сочетанных патологических процессов. Ассоциация АтД и АЗ респираторного тракта, которая достоверно чаще наблюдалась у взрослых пациентов с атопической ГА, также отражает динамику прогрессирующего развития атопических состояний согласно концепции атопического марша. Эти данные подтверждают актуальность изучения проблемы коморбидности как со стороны установления причинно-следственных взаимосвязей её формирования, так и с позиции персонализированного подхода к терапии.

Следует отметить, что в нашем исследовании пациенты, у которых сенсibilизация характеризовалась как поливалентная, имели повышенные уровни sIgE как к ингаляционным, так и пищевым аллергенам,

преимущественно к молоку и куриному яйцу. Однако ни у одного из участников исследования пищевая сенсibilизация не была расценена как клинически значимая на основании аллергологического анамнеза и клинических проявлений. Можно предположить, что полученные результаты связаны с тем, что в исследовании приняли участие пациенты 5 лет и старше, у которых к этому возрасту пищевая сенсibilизация играет менее значимую роль и высока вероятность развития естественной толерантности к определённым пищевым аллергенам.

В общей структуре клинических форм ГА наиболее часто встречается очаговая/локальная ГА, которая расценивается как лёгкая степень тяжести заболевания. Такие клинические формы, как офаизис, тотальная и универсальная алопеции, составляют 0,02, 0,08 и 0,03% соответственно [32, 33]. В нашем исследовании среди пациентов с ГА и АЗ лица с очаговой формой составляли только 9%. Остальные пациенты имели более распространённые формы потери волос, относящиеся к среднетяжёлым и тяжёлым вариантам течения ГА: многоочаговая форма (41%), офаизис (17%), субтотальная форма (9%), тотальная и универсальная формы (22%). Кроме того, в исследуемой группе среди пациентов с тяжёлыми формами ГА преобладали лица до 18 лет. Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов, имеющих АЗ, наблюдается тенденция к более раннему дебюту ГА и тяжёлому течению заболевания с развитием распространённых форм уже в детском возрасте.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования можно считать небольшую выборку пациентов исследуемой группы и отсутствие рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих исследованиях обсуждается прогностическое влияние атопического статуса на течение ГА и рассматривается необходимость дифференцированного подхода к терапии. Атопия может быть фактором, участвующим в патогенезе ГА, что нацеливает на изучение особенностей АЗ и эффективности противоаллергической терапии у данных пациентов. Наше исследование подтверждает, что болезни атопической природы и ГА являются коморбидными состояниями, что проявляется повышенной частотой тяжёлых и торпидных к лечению форм алопеции в детском возрасте и тенденцией к прогрессированию аллергического воспаления в виде сочетанных АЗ у взрослых пациентов с ГА. Спектр атопической сенсibilизации у пациентов с ГА характеризуется преобладанием гиперчувствительности к наиболее распространённым аллергенам (сезонные пыльцевые аллергены), равно как и у пациентов с атопическими болезнями, не имеющих сопутствующей ГА.

Полученные результаты нацеливают на разработку диагностического алгоритма по своевременному выявлению

атопического статуса у пациентов с ранним началом и активным течением ГА. При выборе стратегии лечения пациентов с atopическим типом ГА следует учитывать потенциальную положительную роль противоаллергической терапии при ГА с учётом причинно-значимых аллергенов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.Н. Потекаев — разработка концепции исследования, редактирование статьи; Г.П. Терещенко — сбор и анализ литературных источников, курация и клинико-диагностическое обследование пациентов, подготовка и написание текста; А.Н. Пампура — обзор

литературы, подготовка и редактирование текста, статистическая обработка полученных результатов; А.Г. Гаджигороева — курация и клинико-диагностическое обследование пациентов, написание текста и редактирование статьи; А.Л. Савастенко — обзор литературы, подготовка и написание статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. N.N. Potekaeв — research conceptualization, editing of the article; G.P. Tereshchenko — literature review and analysis, patient management, clinical and diagnostic examination, preparation and writing of the text; A.N. Pampura — literature review, preparation and editing of the text, statistical data processing; A.G. Gadzhigoreeva — patient management, clinical and diagnostic examination, writing and editing of the article; A.L. Savastenko — literature review, preparation and writing of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Richardson C.T., Hayden M.S., Gilmore E.S., Poligone B. Evaluation of the relationship between alopecia areata and viral antigen exposure // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 1. P. 119–126. EDN: VKKXYD doi: 10.1007/s40257-017-0312-y
2. Chu C.H., Cheng Y.P., Chan J.Y. Alopecia areata after vaccination: Recurrence with rechallenge // *Pediatric Dermatology.* 2016. Vol. 33, N 3. P. e218–e219. doi: 10.1111/pde.12849
3. Петрова С.Ю., Альбанова В.И. Гнездная алопеция у больных atopическим дерматитом: совпадение или закономерность? // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2022. Т. 6, № 2. С. 85–91. EDN: UEDEFV doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-85-91
4. Kridin K., Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E., Cohen A.D. Alopecia areata is associated with atopical diathesis: Results from a population-based study of 51,561 patients // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 4. P. 1323–1328.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.052
5. Thomsen S.F. Epidemiology and natural history of atopical diseases // *Eur Clin Respir J.* 2015. N 2. P. 24642. doi: 10.3402%2Fecrj.v2.24642
6. Mohan G.C., Silverberg J.I. Association of vitiligo and alopecia areata with atopical dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* 2015. Vol. 151, N 5. P. 522–528. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3324
7. Huang K.P., Mullangi S., Guo Y., Qureshi A.A. Autoimmune, atopical, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States // *JAMA Dermatol.* 2013. Vol. 149, N 7. P. 789–794. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.3049
8. Barahmani N., Schabath M.B., Duvic M.; National Alopecia Areata Registry. History of atopical or autoimmunity increases risk of alopecia areata // *J Am Acad Dermatol.* 2009. Vol. 61, N 4. P. 581–591. doi: 10.1016/j.jaad.2009.04.031
9. Ivert L.U., Wahlgren C.F., Lindelöf B., et al. Association between atopical dermatitis and autoimmune diseases: A population-based case-control study // *Br J Dermatol.* Vol. 185, N 2. P. 335–342. doi: 10.1111/bjd.19624
10. Andersen Y.M., Egeberg A., Gislason G.H., et al. Autoimmune diseases in adults with atopical dermatitis // *J Am Acad Dermatol.* 2017. Vol. 76, N 2. P. 274–280.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.047
11. Petukhova L., Duvic M., Hordinsky M., et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity // *Nature.* 2010. Vol. 466, N 7302. P. 113–117. doi: 10.1038/nature09114
12. Klasa B., Cichocka-Jaroszy E. Atopical dermatitis: Current state of research on biological treatment // *J Mother Child.* 2020. Vol. 24, N 1. P. 53–66. doi: 10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010
13. Czarowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopical dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143, N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
14. Ito T., Kageyama R., et al. Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata // *Experimental Dermatology.* 2020. Vol. 29, N 8. P. 726–732. doi: 10.1111/exd.14129
15. Suarez-Farinas M., Ungar B., Noda S., et al. Alopecia areata profiling shows Th1, Th2, and IL-23 cytokine activation without parallel Th17/Th22 skewing // *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 136, N 5. P. 1277–1287. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.032
16. Song T., Pavel A.B., Wen H.C., et al. An integrated model of alopecia areata biomarkers highlights both Th1 and Th2 upregulation // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 142, N 5. P. 1631–1634.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.029
17. El-Latif A.R., Mohamed G.F., Attia F., et al. Immunoglobulin E and serum interleukin-4 in patients with alopecia areata and its correlation to the severity of the disease // *J Turk Acad Dermatol.* 2021. Vol. 15, N 1. P. 14–18. doi: 10.4274/jtad.galenos.2021.46220
18. Kageyama R., Ito T., Hanai S., et al. Immunological properties of atopical dermatitis-associated alopecia areata // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 5. P. 2618. doi: 10.3390/ijms22052618

19. Ohyama M., Shimizu A., Tanaka K., Amagai M. Experimental evaluation of ebastine, a second-generation antihistamine, as a supportive medication for alopecia areata // *J Dermatol Sci*. 2010. Vol. 58, N 2. P. 154–157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.03.009
20. Yosipovitch G., Shi V. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis: A systemic review // *J Dermatol Treat*. 2021. Vol. 32, N 1. P. 19–28. doi: 10.1080/09546634.2019.1689227
21. McElwee K.J., Gilhar A., Tobin D.J., et al. What causes alopecia areata? // *Exp Dermatol*. 2013. Vol. 22, N 9. P. 609–626. doi: 10.1111%2Fexd.12209
22. Betz R.C., Pforr J., Flaquer A., et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: Strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease // *J Invest Dermatol*. 2007. Vol. 127, N 11. P. 2539–2543. doi: 10.1038/sj.jid.5700915
23. Crosby D.L., Gammon W.R. Seasonal alopecia areata with atopy // *J Am Acad Dermatol*. 1989. Vol. 21, N 4 Part 1. P. 806–807. doi: 10.1016/s0190-9622(89)80279-8
24. Putterman E., Castelo-Soccio L. Seasonal patterns in alopecia areata, totalis, and universalis // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 79, N 5. P. 974–975. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.029
25. Zhang X., McElwee K.J. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients // *Experimental Dermatology*. 2020. Vol. 29, N 3. P. 239–242. EDN: ATDFOE doi: 10.1111/exd.14027
26. Гаджигороева А.Г., Потеев Н.Н. Лечение пациентов с гнездовой алопецией с учётом степени активности процесса и площади потери волос. Методические рекомендации [электронный ресурс]. Москва, 2019. Режим доступа: Lechenie-patsientov-s-gnezdnoj-alopetsiej.pdf. Дата обращения: 03.11.2023.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации [электронный ресурс]. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. Дата обращения: 03.11.2023.
28. Барило А.А., Смирнова С.В., Олянина И.М. Клинический случай очаговой алопеции у ребенка с атопией // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23, № 1. С. 191–196. EDN: ZLYZGX doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2074
29. Li S.F., Zhang X.T., Qi S.L., et al. Allergy to dust mites may contribute to early onset and severity of alopecia areata // *Clin Exp Dermatol*. 2015. Vol. 40, N 2. P. 171–176. doi: 10.1111/ced.12471
30. Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Намазова-Баранова Л.С., и др. Идентификация распространенности пыльцевой и пищевой сенсибилизации у детей с различными вариантами атопического фенотипа (промежуточные результаты исследования) // *Педиатрическая фармакология*. 2022. Т. 19, № 5. С. 394–403. EDN: KSOVBA doi: 10.15690/pf.v19i5.2464
31. Нилова М.Ю., Туш Е.В., Елисеева Т.И., и др. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с атопической бронхиальной астмой // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019. № 2. С. 17–23. EDN: UNKQIW doi: 10.24411/2500-1175-2019-00008
32. Villasante Fricke A.C., Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: A systematic review // *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015. Vol. 24, N 8. P. 397–403. doi: 10.2147/ccid.s53985
33. Lee H.H., Gwillim E., Patel K.R., et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82, N 3. P. 675–682. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.032

REFERENCES

1. Richardson CT, Hayden MS, Gilmore ES, Poligone B. Evaluation of the relationship between alopecia areata and viral antigen exposure. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):119–126. EDN: VKKXYD doi: 10.1007/s40257-017-0312-y
2. Chu CH, Cheng YP, Chan JY. Alopecia areata after vaccination: Recurrence with rechallenge. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):e218–e219. doi: 10.1111/pde.12849
3. Petrova SYu, Albanova VI. Alopecia areata in atopic dermatitis: Coincidence or regularity? *Russ Med Inquiry*. 2022;6(2):85–91. EDN: UEDEFV doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-85-91
4. Kridin K, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Cohen AD. Alopecia areata is associated with atopic diathesis: Results from a population-based study of 51,561 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1323–1328.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.052
5. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*. 2015;(2):24642. doi: 10.3402%2Fecr.v2.24642
6. Mohan GC, Silverberg JI. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):522–528 doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3324
7. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):789–794. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.3049
8. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M.; National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):581–591. doi: 10.1016/j.jaad.2009.04.031
9. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, et al. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: A population-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):335–342. doi: 10.1111/bjd.19624
10. Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, et al. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):274–280.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.047
11. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010;466(7302):113–117. doi: 10.1038/nature09114
12. Klasa B, Cichocka-Jaros E. Atopic dermatitis: Current state of research on biological treatment. *J Mother Child*. 2020;24(1):53–66. doi: 10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010
13. Czarnecki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
14. Ito T, Kageyama R, et al. Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata. *Experimental Dermatology*. 2020;29(8):726–732. doi: 10.1111/exd.14129
15. Suarez-Farinas M, Ungar B, Noda S, et al. Alopecia areata profiling shows Th1, Th2, and IL-23 cytokine activation without parallel Th17/Th22 skewing. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1277–1287. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.032
16. Song T, Pavel AB, Wen HC, et al. An integrated model of alopecia areata biomarkers highlights both Th1 and Th2 upregulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1631–1634.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.029
17. El-Latif AR, Mohhamed GF, Attia F, et al. Immunoglobulin E and serum interleukin-4 in patients with alopecia areata and its correlation to the severity of the disease. *J Turk Acad Dermatol*. 2021;15(1):14–18 doi: 10.4274/jtad.galenos.2021.46220

18. Kageyama R, Ito T, Hanai S, et al. Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2618. doi: 10.3390/ijms22052618
19. Ohya M., Shimizu A., Tanaka K., Amagai M. Experimental evaluation of ebastine, a second-generation antihistamine, as a supportive medication for alopecia areata. *J Dermatol Sci*. 2010;58(2):154–157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.03.009
20. Yosipovitch G, Shi V. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis: A systemic review. *J Dermatol Treat*. 2021;32(1):19–28. doi: 10.1080/09546634.2019.1689227
21. McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ, et al. What causes alopecia areata? *Exp Dermatol*. 2013;22(9):609–626. doi: 10.1111/2Fexd.12209
22. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: Strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007;127(11):2539–2543. doi: 10.1038/sj.jid.5700915
23. Crosby DL, Gammon WR. Seasonal alopecia areata with atopy. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(4 Pt. 1):806–807. doi: 10.1016/s0190-9622(89)80279-8
24. Putterman E, Castelo-Soccio L. Seasonal patterns in alopecia areata, totalis, and universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):974–975. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.029
25. Zhang X, McElwee KJ. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients. *Experimental Dermatology*. 2020;29(3):239–242. EDN: ATDFOE doi: 10.1111/exd.14027
26. Gadzhigorieva AG, Potekaev NN. *Treatment of patients with nested alopecia taking into account the degree of activity of the process and the area of hair loss*. Methodological recommendations [electronic resource]. Moscow; 2019. (In Russ). Available from: Lechenie-patsientov-s-gnezdnaj-alopecsiej.pdf. Accessed: 03.11.2023.
27. Ministry of Health of the Russian Federation [electronic resource]. Clinical guidelines. *Atopic dermatitis*. 2021. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. Accessed: 03.11.2023.
28. Barilo AA, Smirnova SV, Olyanina IM. Clinical case of focal alopecia in a child with atopy. *Med Immunol*. 2021;23(1):191–196. EDN: ZLYZGX doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2074
29. Li SF, Zhang XT, Qi SL, et al. Allergy to dust mites may contribute to early onset and severity of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(2):171–176. doi: 10.1111/ced.12471
30. Levina JG, Kalugina VG, Namazova-Baranova LS, et al. Identification of pollen and food sensitization prevalence in children with different atopic phenotype variants (intermediate study results). *Pediatric Pharmacology*. 2022;19(5):394–403. EDN: KSV0BA doi: 10.15690/pf.v19i5.2464
31. Nilova MYu, Tush EV, Eliseeva TI, et al. Structure of sensitization to aeroallergens in children with atopic bronchial asthma. *Allergology Immunology Pediatrics*. 2019; (2):17–23. EDN: UNKQIW doi: 10.24411/2500-1175-2019-00008
32. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: A systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;24(8):397–403. doi: 10.2147/ccid.s53985
33. Lee HH, Gwillim E, Patel KR, et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):675–682. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.032

ОБ АВТОРАХ

* **Терещенко Галина Павловна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 17;
ORCID: 0000-0001-9643-0440;
eLibrary SPIN: 1163-5456;
e-mail: gala_ter@mail.ru

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9578-5490;
eLibrary SPIN: 8862-5688;
e-mail: klinderma@mail.ru

Пампура Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5039-8473;
eLibrary SPIN: 9722-7961;
e-mail: apampura@pedklin.ru

Гаджигорьева Аида Гусейхановна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0489-0576;
eLibrary SPIN: 6021-0135;
e-mail: aida2010@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5723-6573;
eLibrary SPIN: 8584-7564;
e-mail: klinderma@inbox.ru

Савастенко Алексей Леонидович;
ORCID: 0000-0002-8604-3612;
eLibrary SPIN: 5327-6190;
e-mail: savasta@list.ru

AUTHORS' INFO

* **Galina P. Tereshchenko**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 17 Leninsky Prospect, 119071 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-9643-0440;
eLibrary SPIN: 1163-5456;
e-mail: gala_ter@mail.ru

Nikolay N. Potekaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-9578-5490;
eLibrary SPIN: 8862-5688;
e-mail: klinderma@mail.ru

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-5039-8473;
eLibrary SPIN: 9722-7961;
e-mail: apampura@pedklin.ru

Aida G. Gadzhigorieva, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-0489-0576;
eLibrary SPIN: 6021-0135;
e-mail: aida2010@mail.ru

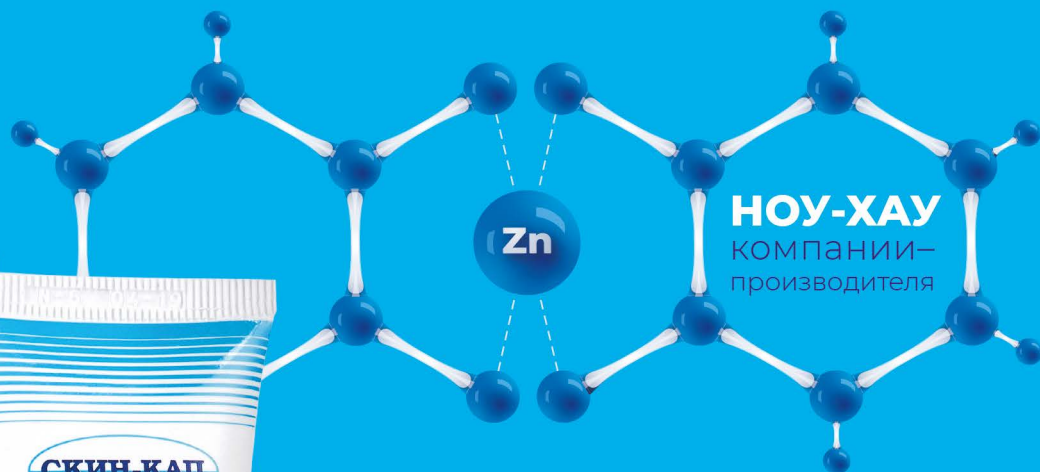
Olga V. Zhukova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-5723-6573;
eLibrary SPIN: 8584-7564;
e-mail: klinderma@inbox.ru

Alexey L. Savastenko;
ORCID: 0000-0002-8604-3612;
eLibrary SPIN: 5327-6190;
e-mail: savasta@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СКИН-КАП –

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
ЦИНК ПИРИТИОН АКТИВИРОВАННЫЙ



УНИКАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА —
прорыв в медицине XX столетия!

В 50 РАЗ СТАБИЛЬНЕЕ
по сравнению со стандартным
цинком пиритионом¹



Без ограничений
по локализации
поражений



Не содержит
гормонов



Входит
в клинические
рекомендации

1. Стабильность в водных растворах по сравнению со стандартным соединением. Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», 2004 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16913>

Опыт применения ланаделумаба для долгосрочной профилактики атак при наследственном ангиоотёке у пациентов Московской области

Е.В. Проскурина¹, Н.В. Морозова¹, К.А. Кокушкин²¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;² Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наследственный ангиоотёк относится к орфанным заболеваниям и имеет достаточно высокую распространённость в этой группе болезней. Аутосомно-доминантный тип наследования определяет частоту заболевания членов семьи и, в частности, мутации, вызывающие наследственный ангиоотёк. Приступы ангиоотёка значительно ухудшают качество жизни пациента и в зависимости от локализации могут иметь жизнеугрожающий характер.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения нового препарата ланаделумаб для долгосрочной профилактики при наследственном ангиоотёке.

Материалы и методы. В обсервационном одноцентровом исследовании приняли участие 16 пациентов с тяжёлой формой наследственного ангиоотёка. В исследуемой группе выполнена оценка следующих характеристик: пол, возраст на момент наблюдения, возраст дебюта симптоматики, эффективность применяемой до этого терапии, тип наследственного ангиоотёка, генетика заболевания, наличие противопоказаний или неэффективность других препаратов, рекомендованных для долгосрочной профилактики. Оценивалась эффективность терапии в зависимости от длительности курса, кратности введения, наличия приступов за период наблюдения, улучшения качества жизни по шкале AAS28. Безопасность применения оценивали по развитию нежелательных реакций на препарат.

Результаты. У всех 16 пациентов оценка долгосрочной профилактики ланаделумабом оказалась эффективной и безопасной. Единичные отёки на фоне терапии были спровоцированы выраженным влиянием триггеров, при этом жизнеугрожающих отёков не зарегистрировано. Через 12 месяцев применения ланаделумаба у 50% пациентов удалось снизить кратность введения препарата. Улучшение качества жизни по шкале AAS28 отмечено у всех пациентов (6–38 баллов). Нежелательных реакций на фоне применения ланаделумаба не зарегистрировано.

Заключение. Применение ланаделумаба для долгосрочной профилактики ангиоотёков при наследственной форме заболевания доказало свою эффективность и безопасность в исследовании группы пациентов, наблюдающихся в Центре орфанных заболеваний Московской области.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; НАО; брадикинин; C1-ингибитор; ланаделумаб.

Как цитировать:

Проскурина Е.В., Морозова Н.В., Кокушкин К.А. Опыт применения ланаделумаба для долгосрочной профилактики атак при наследственном ангиоотёке у пациентов Московской области // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 254–264. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16913>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16913>

Experience of lanadelumab usage for long-term prophylaxis of attacks in hereditary angioedema in patients of the Moscow region

Elena V. Proskurina¹, Natalia V. Morozova¹, Konstantin A. Kokushkin²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia;

² Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema is a rare disease with high frequency for orphan diseases. The autosomal dominant type of inheritance leads to a significant number of affected patients in families. Angioedema attacks significantly impair the quality of life. hereditary angioedema causes life-threatening conditions which depend on edema's localization.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of lanadelumab for long-term prophylaxis in hereditary angioedema in routine practice.

MATERIALS AND METHODS: 16 patients with hereditary angioedema were enrolled in the observational single-center study. The data were researched: sex, patients age, age of symptoms onset, efficacy of previous methods of therapy, type of hereditary angioedema, genetics of the disease, contraindications for other prophylaxis methods. The efficacy of therapy was evaluated according to the duration of the course, the frequency of administration, the number of attacks of edema during the period of observation, and the improvement of the quality of life according to the AAS28 scale. Safety of use was evaluated by the presence of adverse events during the investigation.

RESULTS: The long-term prophylaxis with lanadelumab was effectively and safety for all of 16 patients. Single attacks during of therapy were provoked by the influence of significant triggers. Life-threatening attacks were not registered. The frequency of lanadelumab injections was reduced after 12 months of usage for 50% of patients. The improvement of the quality of life (from 6 to 38 according to AAS28 scale) was confirmed for all patients. Adverse events weren't registered during the period of treatment.

CONCLUSION: The long-term prophylaxis of edema in hereditary angioedema with lanadelumab usage was approved as efficiently and safety.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; bradykinin; C1 Inhibitor; lanadelumab.

To cite this article:

Proskurina EV, Morozova NV, Kokushkin KA. Experience of lanadelumab usage for long-term prophylaxis of attacks in hereditary angioedema in patients of the Moscow region. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):254–264. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16913>

ОБОСНОВАНИЕ

Орфанные заболевания, по данным Перечня редких (орфанных) заболеваний¹ на 06.02.2023, насчитывали 273 диагноза и нозологических групп, частота встречаемости которых в популяции варьирует от 1:10 000 до единичных случаев, выявляемых благодаря стремительному расширению методов генетической диагностики в последние годы. Орфанные заболевания требуют другого подхода, нежели заболевания, часто встречающиеся в популяции. Редкость встречаемости орфанных болезней порождает трудности диагностики, часто отсутствие стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций, подчас высокую стоимость терапии, требующую социальной поддержки государства.

Наследственный ангиоотёк (НАО) — редкое генетическое расстройство, характеризующее рецидивирующими приступами тяжёлого отёка (ангиоотёка). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу: это означает, что человеку достаточно унаследовать одну копию дефектного гена от одного из родителей или иметь вновь возникшую мутацию для развития заболевания. НАО (код по Международной классификации болезней Десятого пересмотра D84.1) относится к первичным иммунодефицитам, дефекту в системе комплемента. По мировым данным, встречается в разных странах с частотой 1:50 000 [1, 2]. В большинстве случаев развитие отёка связано с недостаточностью и/или недостаточной активностью ингибитора С1-эстеразы человека (С1-ИНГ), патологическими реакциями в системе комплемента и калликреин-кининовой системе, а также избыточным образованием брадикинина в результате расщепления высокомолекулярного кининогена [3, 4].

Выделяют три основных типа НАО:

- тип I — самый распространённый и связан с количественным дефицитом С1-ИНГ;
- тип II связан со снижением функциональной активности С1-ИНГ;
- тип III — НАО с нормальным уровнем и функциональной активностью С1-ИНГ.

Типы НАО I и II связаны с мутациями в гене *SERPINC1* (описано более 450 мутаций) [4]. НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ и его функциональной активности (менее 5% всех случаев) связан с мутациями в других генах: XII фактора (*HAE-FXII*), ангиопоэтина-1 (*HAE-ANGPT1*), плазминогена (*HAE-PLG*), или с неизвестной мутацией (*UNK-HAE*) при нормальном уровне С1-ИНГ и его функциональной активности и наличии типичной клинической картины в сочетании с семейным анамнезом [4, 5].

Клиническая картина НАО проявляется ангиоотёками различной локализации: периферическими отёками

(верхние и нижние конечности); абдоминальными атаками, сопровождающимися острыми болями в животе и тошнотой; отёками головы и шеи, способными привести к асфиксии; отёками мозговых оболочек; отёками наружных половых органов, приводящими к острой задержке мочи у мужчин; маргинальной эритемой (розоватые высыпания без зуда и шелушения). Проявления отёков проходят обычно в течение 2–4 суток, сопровождаются болезненностью и покалыванием, могут носить жизнеугрожающий характер в зависимости от локализации². Отёки могут возникать без каких-либо раздражителей, однако выделяют факторы (триггеры), способные спровоцировать развитие приступа. К ним относят механические травмы, оперативные вмешательства, острые заболевания различной этиологии, изменение гормонального фона у женщин, в том числе приём эстрогенсодержащих препаратов, приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецептора ангиотензина II, различные виды стресса².

Наличие приступов у больных НАО значительно ухудшает качество их жизни и осложняет оказание медицинской помощи при необходимости проведения инвазивных методов обследования и лечения. Важно, чтобы пациенты с НАО могли получить квалифицированную помощь, так как применение антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов, назначаемых при часто развивающихся анафилактических отёках, у них неэффективно. Отсутствие у врача информированности об этиологии и лечении НАО может привести к развитию жизнеугрожающей ситуации и закончиться фатально для пациента. Вторым важным моментом при оказании помощи является наличие доступа к необходимым лекарственным препаратам. Используемые для лечения НАО препараты не входят в состав аптечки скорой помощи, однако потребность в них у ограниченного круга лиц с НАО привело к необходимости индивидуального обеспечения пациентов и организации специализированных мест оказания помощи. Такие центры организованы во многих странах мира², и в Московской области с 2021 года организован центр оказания помощи пациентам с НАО. При подозрении НАО у пациента он направляется на консультацию специалиста для обследования, после подтверждения диагноза врач-аллерголог-иммунолог осуществляет учёт и динамическое наблюдение. Организована маршрутизация по оказанию неотложной медицинской помощи, а также плановых хирургических операций, стоматологических пособий и инвазивных медицинских процедур для пациентов с НАО. На базе МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского стоматологическая помощь оказывается в отделении стоматологии сложных случаев.

¹ Перечень редких (орфанных) заболеваний. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9731-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.

² Angioedema Center of Reference and Excellence [Интернет]. ACARE Network [23.11.2023]. Режим доступа: <https://acare-network.com/centers/>.

В Московской области с численностью населения 8 591 736 человек на начало 2023 года³ Центр орфанных заболеваний ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (ЦОЗ МОНИКИ) осуществляет приём пациентов с редкими болезнями, требующих динамического наблюдения и оказания специализированной помощи, в том числе пациентов с НАО. Наличие аллерголога-иммунолога в штате центра позволяет пациенту попасть на приём к специалисту в кратчайшие сроки, получить помощь при согласовании необходимой терапии, дополнительное лекарственное обеспечение во время инвазивных исследований и лечения сочетанной патологии.

В соответствии с обновлёнными клиническими рекомендациями (Проект клинических рекомендаций, 2022, находится на утверждении Министерства здравоохранения Российской Федерации), лечение НАО включает купирование симптомов при развитии отёка; краткосрочную профилактику перед оперативным вмешательством и стоматологическими манипуляциями; долгосрочную профилактику, позволяющую уменьшить частоту и тяжесть отёков⁴.

1. С целью купирования ангиоотёка при НАО рекомендуется назначение препаратов икатибант или концентрат С1-ИНГ. Пациентов с НАО I и II типов (в том числе на доклинической стадии) рекомендуется обеспечить препаратами для купирования ангиоотёка на дому и обучить технике самостоятельного введения для раннего купирования приступов и предотвращения фатального исхода. Заместительная терапия недостаточности С1-ИНГ — ключевое лечение при НАО — включает замену дефицитного или дисфункционального белка С1-ИНГ (плазмодериватная и рекомбинантная терапия).

2. Краткосрочную профилактику рекомендуется проводить перед любым оперативным вмешательством, инвазивными медицинскими исследованиями с целью предотвращения развития ангиоотёка. Для этого применяют внутривенное введение концентрата С1-ИНГ или, в случае его отсутствия, даназола.

3. Основная задача долгосрочной профилактики — уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента. Терапию рекомендуется индивидуализировать в зависимости от особенностей течения заболевания. Четыре группы препаратов рекомендовано использовать для долгосрочной профилактики НАО I и II типа: ланаделумаб (препарат первой линии для терапии пациентов старше 12 лет при тяжёлом течении НАО), концентрат С1-ИНГ для внутривенного введения/даназол, транексамовая кислота, прогестины. Все пациенты, получающие

долгосрочную профилактику, должны иметь также доступ к лекарствам для купирования ангиоотёков. Необходимо всем пациентам с НАО оценивать необходимость назначения препаратов для долгосрочной профилактики на каждом визите. Важным в оценке тяжести заболевания и необходимости назначения долгосрочной профилактики является использование опросников активности ангиоотёков (Angioedema Activity Score 28, AAS28; Angioedema Control Test, AECT), а также опросник по качеству жизни AE-QoL (Angioedema Quality of Life)⁴.

Помимо медикаментозной терапии, важным является избегание триггеров. Общими провоцирующими факторами являются стресс, травма, некоторые лекарственные препараты и гормональные изменения.

Важным аспектом медицинской помощи является обучение пациентов: проведение образовательных программ для ознакомления больных и членов их семей с особенностями заболевания, распознавания ранних симптомов и своевременного обращения за медицинской помощью, обучения навыкам оказания самостоятельной помощи при возникновении приступов.

Препараты для купирования приступов — концентрат С1-ИНГ (Беринерт) и икатибант — имеют историю применения (несколько десятилетий) и пришли на смену свежезамороженной плазме, не стандартизированной по содержанию С1-ИНГ в составе и несущей риск переноса трансмиссивных инфекций при применении. Обеспечение всех пациентов с НАО концентратом С1-ИНГ и икатибантом необходимо для оказания самостоятельной помощи в случае развития приступа и упреждения жизнеугрожающих ситуаций.

В настоящее время фокус врачей и исследователей направлен на развитие методов долгосрочной профилактики, позволяющих значительно улучшить качество жизни при НАО. В последнее десятилетие появилось большое количество исследований по разработке новых формул, позволяющих блокировать развитие приступов на разных стадиях патогенеза. Проведены международные исследования и зарегистрированы новые препараты для лечения НАО.

Ланаделумаб (Такзайро), первый современный препарат долгосрочной профилактики, доступный в Российской Федерации, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, при производстве которого используется технология рекомбинантной ДНК. Препарат ингибирует протеолитическую активность активированного калликреина в плазме. Повышение активности калликреина в плазме вызывает приступ ангионевротического отёка у пациентов с НАО с высвобождением брадикинина. Ланаделумаб обеспечивает длительный контроль активности калликреина в плазме и тем самым ограничивает

³ Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. Численность постоянного населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2023 года (с учётом итогов Всероссийской переписи населения 2020 года). Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/11110/document/13282>.

⁴ Проект клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Наследственный ангиоотёк». Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2022. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf.

образование брадикинина у пациентов с НАО. Препарат вводится подкожно самостоятельно пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним. В Центре орфанных заболеваний медицинским работником проводится обучение пациентов самостоятельному введению и правильной технике инъекций. Рекомендуемая начальная доза ланаделумаба составляет 300 мг 1 раз в 2 недели. Пациентам, у которых на фоне терапии стабильно отсутствуют приступы, доза ланаделумаба может быть снижена до 300 мг 1 раз в 4 недели⁵. Обширная мировая доказательная база как регистрационных многоцентровых исследований HELP и HELP OLE (результаты которых показали снижение частоты и выраженности атак у 87% пациентов, полное прекращение приступов у 44% пациентов), так и исследований в реальной клинической практике демонстрирует стойкий терапевтический эффект и безопасность применения препарата с незначительным числом зарегистрированных местных кратковременных побочных реакций [6]. В 2018 году ланаделумаб получил регистрацию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и одобрение Агентства Европейского союза по лекарственным средствам (EMA). В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2021 году⁵. Результаты международного многоцентрового исследования применения ланаделумаба у детей SPRING дали основание для недавнего одобрения FDA (в феврале 2023 года) и EMA (в ноябре 2023 года) долгосрочной профилактики препаратом у детей с 2-летнего возраста⁶ [7].

Другие современные препараты для долгосрочной профилактики НАО, не зарегистрированные в Российской Федерации, применяются в других странах. Так, Kalbitor (экаллантин), подкожная форма ингибитора плазменного калликреина, одобрен для применения в США с 2009 года [8]; пероральный препарат Orladeyo (беротрал-стат) получил одобрение в нескольких странах, включая Соединённые Штаты и Европейский союз [9]. Проходят клинические испытания других препаратов для лечения НАО: в частности, в 2024 году планируется проведение III фазы исследования препарата PHVS416 от Фарварис⁷.

Возможность применения современных препаратов для лечения НАО значительно расширяет терапевтические возможности улучшения качества жизни пациентов.

Цель исследования — систематизировать собственный опыт применения ланаделумаба для долговременной профилактики при НАО в группе пациентов, наблюдающихся в ЦОЗ МОНИКИ. Оценить признаки эффективности и безопасности применения ланаделумаба за период применения препарата в Московской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое ретроспективное выборочное неконтролируемое исследование. Материал исследования — карты пациентов с подтверждённым диагнозом НАО, наблюдающихся в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ, получающих ланаделумаб.

На учёте в ЦОЗ МОНИКИ состоит 67 пациентов с НАО, что составляет 3,2% всех пациентов с орфанными болезнями, состоящих на учёте в центре. Пациенты с НАО часто имеют семейный анамнез (из зарегистрированных пациентов — 56 взрослых и 11 детей). Всем пациентам рекомендовано лекарственное обеспечение икатибантом и концентратом С1-ИНГ на две атаки в соответствии с клиническими рекомендациями. Для долгосрочной профилактики 18 пациентов принимают даназол, 5 — транексамовую кислоту, 16 пациентов в настоящее время находятся на терапии ланаделумабом.

При постановке на учёт в ЦОЗ МОНИКИ все пациенты заполнили информированное согласие на обработку персональных данных и согласие на их использование, в том числе для научно-исследовательской статистической обработки.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие диагноза НАО I и II типа; применение ланаделумаба в течение ≥ 6 месяцев. При отборе пациентов, нуждающихся в назначении ланаделумаба, оценивались частота приступов (не менее одного в месяц или чаще); наличие жизнеугрожающих приступов с локализацией голова/шея; наличие осложнений терапевтического спектра, делающих невозможным использование даназола и антифибринолитиков; принадлежность к женскому полу, также препятствующая назначению долгосрочной профилактической терапии даназолом; неэффективность антифибринолитических препаратов; наличие противопоказаний для применения эстроген-/прогестинсодержащих препаратов.

Критерии не включения: пациенты, не принимающие ланаделумаб или принимающие препарат менее 6 месяцев.

Критерии исключения: пациенты, прекратившие лечение ланаделумабом.

Основной исход исследования

Оценка динамики частоты отёков у пациентов с НАО на фоне терапии ланаделумабом.

⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата ланаделумаб. Режим доступа: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/52552ea4-6e15-491e-8729-b32a0c1eee95#summary>.

⁶ TAKHZYRO (lanadelumab-flyo) injection [Internet]. TAKHZYRO (lanadelumab-flyo) is indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients ≥ 2 years of age [23.08.2023]. Режим доступа: <https://www.takhyzo.com/hcp>.

⁷ Open Source Biology & Genetics Interest Group [Internet]. Pharvaris aims to launch Phase 3 trial of PHVS416 for HAE in 2024 [2023 Nov 6]. Режим доступа: <https://opensourcebiology.eu/2023/11/06/pharvaris-aims-to-launch-phase-3-trial-of-phvs416-for-hae-in-2024/>.

Методы регистрации исходов

Оценка частоты отёков у пациентов проводилась с помощью опросника AAS28 (Шкала активности ангиоотёков 28 [10]; суммарный балл по шкале оценки за 28 дней может быть в интервале от 0 до 420). В нашем исследовании были учтены результаты оценки частоты отёков по шкале опросника AAS28 по выпискам пациентов из истории болезни ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства России» [11], в котором проводилась оценка во время госпитализации.

Этическая экспертиза

В процессе наблюдательного ретроспективного неинтервенционного исследования используются обезличенные данные из карт пациентов. Информированное согласие пациентов на доступ к идентифицируемым медицинским записям и персональным данным имеется. Риска для здоровья, благополучия и достоинства пациентов не отмечено. Этические права пациентов в процессе исследования не нарушены. Проведение исследования «Опыт применения ланаделумаба для долгосрочной профилактики атак при наследственном ангиоотёке у пациентов Московской области» одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (выписка из протокола № 20 от 28.12.2023).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. В исследование были включены все карты пациентов с диагнозом НАО I и II типов, применяющих ланаделумаб в течение 6 месяцев и более. Для анализа данных использованы методы сбора, упорядочивания, обобщения и анализа информации, группировка и сводка материалов наблюдения, процентное соотношение выявленных признаков, распределение признаков по заданным критериям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Объектом исследования являются медицинские карты пациентов, находящиеся на учёте в ЦОЗ МОНИКИ. Отобраны медицинские карты 16 пациентов с НАО, находящихся на терапии ланаделумабом.

В рассматриваемой нами группе отмечается следующее распределение признаков по полу, возрасту, длительности заболевания, степени выраженности клинических проявлений, наличию клинических противопоказаний для разных видов долгосрочной профилактики:

- лица мужского (3/16; 18,75%) и женского (13/16; 81,25%) пола;

- возраст пациентов от 17 до 83 лет, средний возраст 37 лет;
- начало клинических симптомов заболевания отмечалось в возрасте от 3 до 20 лет, средний возраст дебюта заболевания 10,3 года;
- длительность проявления клинических симптомов заболевания на момент начала долгосрочной профилактики ланаделумабом составила от 10 до 63 лет, средняя длительность заболевания 30,56 года;
- у 4 пациентов до назначения ланаделумаба отмечена недостаточная эффективность икатибанта в качестве средства купирования ангиоотёков (после введения икатибанта отёк мог сохраняться до 2 суток, требовалось повторное введение препарата, а в ряде случаев — применение С1-ИНГ для купирования ангиоотёков жизнеугрожающей локализации;
- у 12 пациентов диагностирован I тип НАО, у 4 — II тип;
- две пациентки (мать и дочь) с НАО II типа имеют мутацию в гене *SERPING1* c.1397G>A, 2 пациентки (мать и дочь) с НАО I типа имеют мутацию в гене *SERPING1* c.468de1C в гетерозиготном состоянии;
- два пациента (мать и сын) с НАО I типа имеют мутацию в гене *SERPING1*, делеция экзона 7;
- из 2 пациентов (мать и сын) с НАО I типа у матери выявлена делеция экзона 3, 4, 5, 6, 7 в гене *SERPING1*, сыну генетическая диагностика не проводилась;
- у 1 пациента имелись противопоказания к применению даназола и транексамовой кислоты в связи с сопутствующими заболеваниями (аденокарцинома предстательной железы, ишемическая болезнь сердца, риск сердечно-сосудистых осложнений III степени, хронический пиелонефрит);
- у 1 пациентки имелись противопоказания к назначению даназола в связи с сопутствующими заболеваниями (хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь III степени, дислипидемия);
- у 3 пациенток даназол не рекомендован в связи с молодым возрастом женщин и риском развития нежелательных побочных эффектов.

Сведения о пациентах (пол, возраст на момент наблюдения, длительность заболевания/возраст дебюта симптоматики, выявленные мутации, тип НАО, степень выраженности клинических проявлений по шкале AAS28), включённых в исследование, представлены в табл. 1.

При отсутствии противопоказаний до инициации терапии ланаделумабом пациенты получали транексамовую кислоту, даназол, прогестины в качестве долгосрочной профилактики НАО. В связи с тяжёлым течением заболевания, частыми отёками, в том числе жизнеугрожающей локализации, отсутствием эффекта от вышеуказанных средств пациентам был назначен ланаделумаб по схеме 300 мг подкожно 1 раз в 2 недели.

Таблица 1. Сведения о пациентах, включённых в исследование

Table 1. Data about patients enrolled in the study: gender, age at the time of observation, duration of disease/age of symptom onset, identified mutations, type of HAE, severity of clinical manifestations according to the AAS28 scale

Пациент, N	Пол	Возраст, лет	Длительность заболевания/возраст дебюта заболевания, лет	Выявленные мутации	Тип заболевания	Частота отёков до начала лечения ланаделумабом по шкале AAS28
1	жен	17	12 / с 5	Нет данных	HAO, I тип	66–76 баллов Абдоминальные отёки 3–4 раза/мес, периферические отёки 6–8 раз/мес
2	жен	46	36 / с 10	Мутация <i>c.1367>A</i> в гене <i>SERPING1</i>	HAO, II тип	57–67 баллов Неполный ответ на икатибант
3	жен	43	23 / с 20	Нет данных	HAO, I тип	76–86 баллов Абдоминальные отёки 2–4 раза/мес, отёки в области головы и шеи 1 раз/мес, периферические отёки 6 раз/мес
4	муж	18	12 / с 6	Мутация в гене <i>SERPING1</i> делеция экзона 7	HAO, I тип	100–112 баллов Отёки жизнеугрожающей локализации 8–9 раз/мес, неполный ответ на икатибант
5	жен	50	45 / с 5	Мутация в гене <i>SERPING1</i> делеция экзона 7	HAO, I тип	72–82 балла Абдоминальные атаки 3–4 раза/мес, периферические отёки 3–5 раз/мес, неполный ответ на икатибант
6	жен	21	16 / с 5	Мутация <i>c.468de1C</i> в гене <i>SERPING1</i>	HAO, I тип	86–92 балла Абдоминальные атаки 2–3 раза/мес, отёки гортани 1 раз/мес, периферические отёки 5–6 раз/мес
7	жен	41	30 / с 11	Мутация в гене <i>SERPING1</i> <i>c.468de1C</i>	HAO, I тип	89–102 балла Периферические отёки 5–6 раз/мес, абдоминальные атаки 5–6 раз/мес, отёки в области головы/шеи 1 раз в 2 мес
8	жен	52	40 / с 12	Нет данных	HAO, I тип	72–78 баллов Периферические отёки 5–6 раз/мес, абдоминальные атаки 2–3 раза/мес, отёки в области половых органов 3 раза/мес
9	жен	33	27 / с 6	Нет данных	HAO, II тип	76–86 баллов Абдоминальные атаки 3–4 раза/мес, периферические атаки 6–8 раз/мес
10	жен	54	41 / с 13	Делеция экзонов 3, 4, 5, 6, 7 в гене <i>SERPING1</i>	HAO, I тип	69–78 баллов Абдоминальные отёки 3 раза/мес, периферические отёки 4–5 раз/мес
11	муж	21	18 / с 3	Нет данных	HAO, I тип	57–67 баллов Абдоминальные отёки 3–4 раза/мес, периферические отёки до 5 раз/мес
12	жен	40	27 / с 13	Делеция экзонов 3, 4, 5, 6, 7 в гене <i>SERPING1</i>	HAO, I тип	69–76 баллов Отёки лица, гениталий 2–5 раз/мес, абдоминальные отёки 1 раз/мес
13	жен	46	43 / с 3	Мутация <i>c.147del1G</i> в гене <i>SERPING1</i>	HAO, I тип	100–117 баллов Абдоминальные отёки 6–8 раз/мес, периферические отёки 8 раз/мес, отёки гортани при простудных заболеваниях
14	муж	83	63 / с 20	Нет данных	HAO, I тип	77–87 баллов Абдоминальные атаки 3 раза/мес, периферические отёки 4 раза/мес
15	жен	23	10 / с 13	Мутация <i>c.1397G>A</i> (<i>p.Arg444His</i>) в гене <i>SERPING1</i>	HAO, II тип	66–77 баллов Абдоминальные атаки 2 раза/мес, отёки половых органов 1 раз/мес, периферические отёки
16	жен	50	30 / с 20	Мутация <i>c.1397G>A</i> в гене <i>SERPING1</i>	HAO, II тип	97–107 баллов Абдоминальные отёки 4–5 раз/мес, периферические отёки через день

Основные результаты исследования

В ходе ретроспективного исследования были оценены данные о длительности лечения ланаделумабом пациентов исследуемой группы, схеме введения на момент инициации терапии и через 6, 12 и 18 месяцев от инициации терапии (систематизированные данные представлены в табл. 2).

Контроль эффективности терапии проводился не реже 1 раза в 3 месяца, через 6 месяцев ставился вопрос о возможности перехода на меньшую кратность введения: с 1 раза в 2 недели на 1 раз в 3 недели, затем — на 1 раз в 4 недели.

Длительность лечения 16 пациентов с применением ланаделумаба составила от 7 до 32 месяцев, средняя длительность лечения в группе — 17,75 месяца.

Начальная стартовая дозировка ланаделумаба 300 мг 1 раз в 2 недели с достижением клинического эффекта и значительным снижением частоты отёков (от 0 до 1 раза в месяц) была оптимизирована:

- через 6 месяцев от инициации терапии до 1 раза в 3 недели у 5 пациентов, до 1 раза в 4 недели — у 1 пациентки;
- через 12 месяцев от инициации терапии до 1 раза в 3 недели у 6 пациентов, до 1 раза в 4 недели — у 2 пациентов;
- через 18 месяцев от начала терапии 2 пациентки перешли на режим введения препарата с 1 раза в 3 недели на 1 раз в 4 недели;
- у 8 пациентов пока не удаётся удлинить интервал между введением ланаделумаба более 14 дней из-за

Таблица 2. Оценка долгосрочной профилактики ланаделумабом
Table 2. Evaluation of long-term prophylaxis with lanadelumab

Пациент, N	Длительность лечения, мес	Схема введения (подкожно)		
		на момент инициации лечения	через 6 мес от начала терапии	через 12 и 18 мес от начала терапии
1	12	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней
2	20	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней
3	12	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 28 дней	300 мг 1 раз в 28 дней
4	23	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 день	300 мг 1 раз в 21 день
5	15	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 день	300 мг 1 раз в 21 день
6	32	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней
7	15	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней
8	20	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 28 дней
9	11	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 день	-
10	7	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 день	-
11	16	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 дней	300 мг 1 раз в 21 день
12	19	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 день
13	30	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 28 дней
14	12	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней
15	20	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 день; через 18 мес — 300 мг 1 раз в 28 дней
16	20	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 14 дней	300 мг 1 раз в 21 день; через 18 мес — 300 мг 1 раз в 28 дней

появления приступов на фоне уменьшения кратности применения, в связи с чем у данной категории пациентов продолжается режим введения 300 мг 1 раз в 14 дней, что позволяет контролировать заболевание и поддерживать ремиссию;

- через 12 месяцев терапии у 50% пациентов кратность введения препарата уменьшена до 1 раза в 3–4 недели.

На фоне проводимой терапии ланаделумабом единичные отёки, преимущественно кратковременные и периферической локализации, провоцировались воздействием триггеров (стресс, физическое воздействие, вирусные инфекции); абдоминальных атак не зарегистрировано. Потребность в применении препаратов для купирования приступов резко снизилась, икатибант применялся не чаще 1 раза в 3–6 месяцев. Перед инвазивными манипуляциями, хирургическим вмешательством, санацией полости рта (экстракция зубов) пациенты по показаниям получали краткосрочную профилактику концентратом С1-ИНГ, что позволяло избегать обострения НАО во время их проведения.

Нежелательные явления

Побочных и нежелательных реакций при использовании ланаделумаба в исследуемой группе не отмечено.

Улучшение качества жизни отмечают все без исключения пациенты (от 6 до 38 баллов по шкале AAS28).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого наблюдения отмечено, что применение ланаделумаба значительно улучшило контроль за течением заболевания и развитием приступов у 16 пациентов с НАО, проживающих в Московской области. Число приступов у пациентов на терапии существенно снизилось, у большинства пациентов приступы прекратились сразу после начала терапии. Качество жизни и социальная активность пациентов заметно улучшились. Количество лекарственных препаратов для купирования приступов и финансовые расходы на них существенно снизились. Количество ланаделумаба в последующие годы по сравнению с предыдущими пропорционально снизилось за счёт уменьшения кратности введения препарата.

Полученные нами данные подтверждают положительное влияние долгосрочной профилактики наследственного ангиоотёка с помощью ланаделумаба, отмеченное другими специалистами [12]. За время наблюдения не было нежелательных явлений, все пациенты сообщили о значительном улучшении самочувствия и появлении уверенности в регулярной социальной активности.

Пациенты с НАО часто негативно относятся к визиту в медицинскую организацию, так как считают этоременительным при наличии установленного диагноза и средств лекарственного обеспечения, несмотря на рекомендации о необходимости фиксировать приступы с помощью дневника пациента и визита к врачу. Терапия ланаделумабом после проведения образовательной

работы с пациентами значительно улучшила контакт врача и пациента, приверженность пациентов следованию врачебных рекомендаций и ведению дневника пациента. Полученный результат уменьшения частоты отёков был расценён практически всеми пациентами как результат эффективного взаимодействия пациента с врачом. Пациенты с большей ответственностью стали относиться к серьёзности заболевания, необходимости обследования членов семей и проведению лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение ланаделумаба для долгосрочной профилактики отёков при НАО доказало свою эффективность и безопасность в исследовании группы пациентов, находящихся под наблюдением в Центре орфанных заболеваний Московской области. Развитие методов терапии наследственного отёка за счёт средств долгосрочной профилактики значительно улучшает качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, выполнение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.В. Проскурина — обоснование, дизайн исследования, подготовка данных, написание текста; Н.В. Морозова — сбор материала, обработка материала, статистический анализ, написание текста; К.А. Кокушкин — научное редактирование.

Благодарности. Авторы публикации выражают свою благодарность Латышевой Татьяне Васильевне и Латышевой Елене Александровне за помощь в определении тактики лечения, проведении обследования и анкетирования пациентов по степени выраженности клинических проявлений по шкале AAS28 во время госпитализации в ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Authors' 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. E.V. Proskurina — rationale, study design, data preparation, text writing; N.V. Morozova — material collection, material processing, statistical analysis, text writing; K.A. Kokushkin — scientific editing.

Acknowledgments. The authors of this publication express their gratitude to Tatiana V. Latysheva and Elena A. Latysheva for their support in treatment tactics, examination and questioning of patients according to the severity

of clinical manifestations on the AAS28 scale during hospitalization at the Federal State Budgetary Institution State Scientific Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 8. P. 1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
2. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
3. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014. Vol. 27, N 4. P. 159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
4. Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., et al.; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 300–313. doi: 10.1111/all.13001
5. Клинические рекомендации. Наследственный ангионевротический отёк (HAO). Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальное общество экспертов в области первичных иммунодефицитов, Союз педиатров России, 2019. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/KP%20HAO%20%2015.02.19.pdf>. Дата обращения 23.11.2023.
6. Banerji A., Bernstein J.A., Johnston D.T., et al.; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 979–990. doi: 10.1111/all.15011
7. Lumry W., Bernstein J., Tachdjian R., et al. Efficacy of lanadelumab at fixed and modified dosing regimens in patients aged 2 to <12 years old with hereditary angioedema (HAE) in the phase 3, open-label, multicenter SPRING study // *J Allergy Clin Immunol*. 2023. Vol. 151, N 2. P. AB140. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.437
8. Cicardi M., Levy R.J., McNeil D.L., et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363, N 6. P. 523–531. doi: 10.1056/NEJMoa0905079
9. Kotian P.L., Wu M., Vadlakonda S., et al. Berotralstat (BCX7353): Structure-guided design of a potent, selective, and oral plasma kallikrein inhibitor to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) // *J Med Chem*. 2021. Vol. 64, N 17. P. 12453–12468. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00511
10. Weller K., Groffik A., Magerl M., et al. Development, validation, and initial results of the angioedema activity score // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 9. P. 1185–1192. doi: 10.1111/all.12209
11. Манто И.А., Латышева Е.А., Сорокина Л.Е., Латышева Т.В. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангионевротическим отёком // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 12. С. 1498–1509. EDN: XCEJKF doi: 10.26442/00403660.2021.12.201294
12. Латышева Е.А., Манто И.А., Алешина Л.В., и др. Предварительные результаты неинтервенционного одноцентрового исследования по оценке эффективности применения ланделумаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 164–176. EDN: BORDLE doi: 10.36691/RJA5493

REFERENCES

1. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
2. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
3. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
4. Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., et al.; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300–313. doi: 10.1111/all.13001
5. Clinical guidelines. *Hereditary angioedema (HAE)*. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, National Society of Experts in Primary Immunodeficiencies, Union of Paediatricians of Russia; 2019. (In Russ). Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/KP%20HAO%20%2015.02.19.pdf>. Accessed: 23.11.2023.
6. Banerji A., Bernstein JA, Johnston DT, et al.; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE study. *Allergy*. 2022;77(3):979–990. doi: 10.1111/all.15011
7. Lumry W, Bernstein J, Tachdjian R, et al. Efficacy of lanadelumab at fixed and modified dosing regimens in patients aged 2 to <12 years old with hereditary angioedema (HAE) in the phase 3, open-label, multicenter SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):AB140. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.437
8. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523–531. doi: 10.1056/NEJMoa0905079
9. Kotian PL, Wu M, Vadlakonda S, et al. Berotralstat (BCX7353): Structure-guided design of a potent, selective, and oral plasma kallikrein inhibitor to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE). *J Med Chem*. 2021;64(17):12453–12468. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00511
10. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185–1192. doi: 10.1111/all.12209

11. Manto IA, Latysheva EA, Sorokina LE, Latysheva TV. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Ther Arch*. 2021;93(12):1498–1509. EDN: XCEJKF doi: 10.26442/00403660.2021.12.201294

12. Latysheva EA, Manto IA, Aleshina LV, et al. Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation. *Russ J Allergy*. 2023;20(2):164–176. EDN: BORDLE doi: 10.36691/RJA5493

ОБ АВТОРАХ

*** Проскурина Елена Валерьевна;**

адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

ORCID: 0009-0002-4865-433X;

eLibrary SPIN: 8105-7529;

e-mail: alberus17@gmail.com

Морозова Наталья Викторовна;

ORCID: 0009-0004-5617-2335;

e-mail: natalya_morozova_63@bk.ru

Кокушкин Константин Александрович;

ORCID: 0000-0002-6758-2389;

eLibrary SPIN: 7074-8300;

e-mail: kokushkinka@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Elena V. Proskurina, MD;**

address: 61/2 Shepkina street, 129110 Moscow, Russia;

ORCID: 0009-0002-4865-433X;

eLibrary SPIN: 8105-7529;

e-mail: alberus17@gmail.com

Natalia V. Morozova, MD;

ORCID: 0009-0004-5617-2335;

e-mail: natalya_morozova_63@bk.ru

Konstantin A. Kokushkin, MD;

ORCID: 0000-0002-6758-2389;

eLibrary SPIN: 7074-8300;

e-mail: kokushkinka@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Проспективное многоцентровое исследование AD-VISE: эффективность упадацитиниба в очищении кожи, облегчении зуда и улучшении качества жизни в реальной клинической практике у взрослых и подростков старше 12 лет с атопическим дерматитом (АтД)¹



AD-VISE – это продолжающееся наблюдательное проспективное многоцентровое исследование по оценке использования упадацитиниба (УПА) в рутинной клинической практике в течение 2-х лет у взрослых и подростков с АтД.

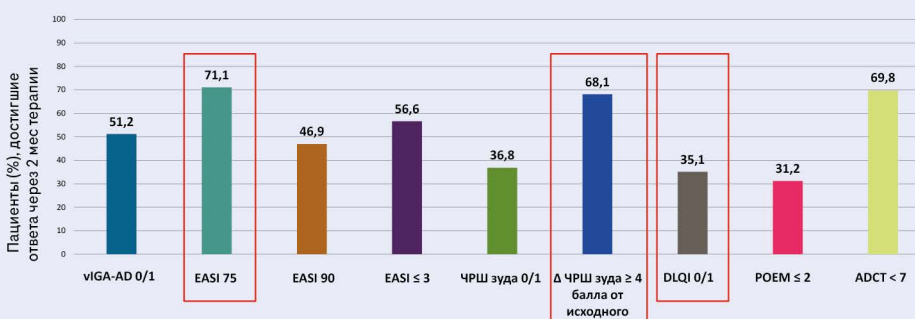
Цель исследования: анализ эффективности УПА 15 мг и 30 мг у взрослых и подростков с АтД в реальной клинической практике.

Описание исследования:

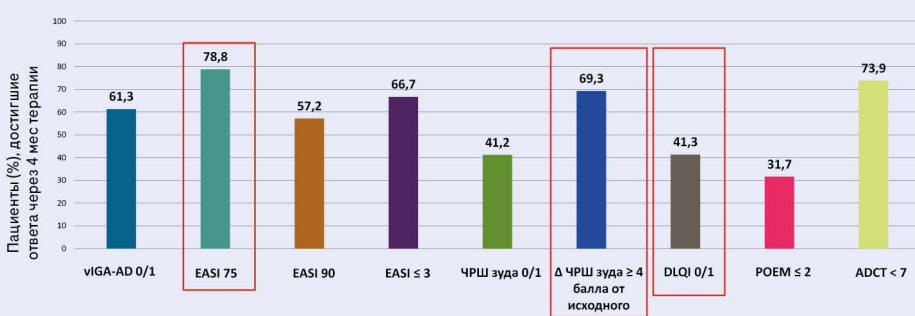
- 267 пациентов, из них 21 (7,9%) – подростки; в анализ эффективности включено 209 пациентов
- УПА 15 мг – 155 (58,1%) и УПА 30 мг – 112 (41,9%) пациентов
- Большинство пациентов в этом анализе были из Канады (56,2%), затем из России (10,9%) и Австралии (8,6%)
- Средняя продолжительность приема УПА составила 218,8 (±117,6) дней.

	УПА 15 мг n = 155	УПА 30 мг n = 112
Возраст, лет, среднее (CO)	37.1 (18.1)	38.5 (13.7)
<18 лет, n (%)	21 (13.5)	0
18 <65 лет, n (%)	118 (76.1)	108 (96.4)
≥65 лет, n (%)	16 (10.3)	4 (3.6)
Муж, n (%)	79 (51.0)	69 (61.6)
Продолжительность симптомов АтД, лет, среднее (CO)	24.6 (16.7)	29.9 (16.0)
Астма, n (%)	38 (24.5)	51 (45.5)
Пищевая аллергия, n (%)	20 (12.9)	17 (15.2)
Prurigo nodules, n (%)	28 (18.4)	34 (30.6)
Прием дупилумаба в анамнезе, n (%)	17 (11.0)	14 (12.5)
Прием биологической терапии, n (%)	16 (10.3)	18 (16.1)
Прием традиционной систематической терапии, n (%)	48 (31.0)	53 (47.3)
vIGA-AD, n (%)		
Среднетяжелый (3)	73 (49.0)	47 (42.7)
Тяжелый (4)	69 (46.3)	59 (53.6)
EASI, среднее (CO)	23.6 (12.1)	22.0 (11.1)
ЧРШ зуда, среднее (CO)	7.2 (2.2)	7.3 (2.3)
POEM, среднее (CO)	18.4 (6.5)	19.6 (6.9)
ADCT, среднее (CO)	14.9 (6.0)	15.5 (6.4)
DLQI ^a , среднее (CO)	14.3 (7.3)	15.9 (7.9)

Доля пациентов (%), достигших ответа через 2 месяца терапии УПА



Доля пациентов (%), достигших ответа через 4 месяца терапии УПА



^aDLQI оценивался у пациентов ≥16 лет.



- **Очищение кожи:** половина пациентов достигла полного или почти полного очищения кожи (vIGA-AD 0/1, EASI 90) уже ко 2 месяцу терапии УПА, а к 4 месяцу доля пациентов увеличилась.
- **Зуд:** более 2/3 пациентов достигли значимого уменьшения зуда (ΔЧРШ максимального зуда ≥4) ко 2 месяцу с сохранением ответа до 4 месяца; 41% пациентов не испытывали зуд или испытывали минимальный (ЧРШ максимального зуда 0/1 балл) на 4 месяце терапии УПА
- **Качество жизни:** более трети пациентов сообщили об отсутствии влияния АтД на качество жизни (DLQI 0/1) уже через 2 месяца терапии УПА
- Аналогичные результаты наблюдались и по другим конечным точкам, оценивающим симптомы АтД (POEM) и контроль заболевания (ADCT).

УПА, упадацитиниб; EASI, индекс тяжести и распространенности экземы; АтД, атопический дерматит; ADCT, шкала контроля АтД; IGA 0/1, глобальная оценка исследователем; ЧРШ зуда, числовая рейтинговая шкала зуда; DLQI, дерматологический индекс качества жизни; POEM, оценка тяжести АтД пациентом.

1. Адаптировано на основании Lima H. et al. Real-World Use and in Effectiveness of Upadacitinib in Adults and Adolescents With Atopic Dermatitis: Preliminary Analysis of the Real-World Multicountry AD-VISE Study. Poster Presented on Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference; December 10, 2023 [Лима Н. и соавт. Эффективность упадацитиниба у взрослых и подростков с атопическим дерматитом в реальной клинической практике: предварительный анализ многоцентрового исследования AD-VISE. Постер, представленный на виртуальной конференции по атопическому дерматиту Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD); 10 декабря 2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

Роль тирозинкиназы Брутона в патогенезе хронической спонтанной крапивницы и перспективы применения новых лекарственных препаратов

Е.С. Феденко¹, О.Г. Елисютина^{1, 2}, Н.И. Ильина¹

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Хроническая спонтанная крапивница — достаточно распространённое заболевание с непредсказуемым течением, обременяющими симптомами и значительным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Несмотря на устоявшийся ступенчатый подход лечения антигистаминными препаратами в стандартных и повышенных дозировках и анти-IgE, у ряда пациентов сохраняется неудовлетворительный контроль симптомов крапивницы с необходимостью разработки препаратов, таргетно воздействующих на новые терапевтические мишени. Мастоциты (тучные клетки), базофилы и В-клетки — ключевые элементы, задействованные в патогенезе крапивницы: регуляция процессов активации, дифференциации, пролиферации, секреции цитокинов и дегрануляции во всех трёх типах клеток осуществляется через сигнальную передачу с участием тирозинкиназы Брутона. Подавление её активности рассматривается в качестве новой терапевтической стратегии хронической спонтанной крапивницы.

В обзоре представлен современный взгляд на патогенез хронической спонтанной крапивницы, роль тирозинкиназы Брутона, историю медицинского применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона, в том числе приведены клинические данные по применению новых ингибиторов тирозинкиназы Брутона у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, не достигших достаточного контроля при лечении антигистаминными препаратами.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; тирозинкиназа Брутона; тучные клетки; мастоциты; базофилы; В-клетки; FcεRI рецептор; BCR рецептор; ингибитор тирозинкиназы Брутона; ремибрутиниб.

Как цитировать:

Феденко Е.С., Елисютина О.Г., Ильина Н.И. Роль тирозинкиназы Брутона в патогенезе хронической спонтанной крапивницы и перспективы применения новых лекарственных препаратов // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 265–282. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

The role of Bruton's tyrosine kinase in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria and the prospects for the use of new treatment

Elena S. Fedenko¹, Olga G. Elisyutina^{1, 2}, Natalia I. Ilina¹

¹ National Research Center--Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria is a fairly common disease with an unpredictable course, burdensome symptoms and a significant negative impact on patients' quality of life. Despite the established stepwise approach to treatment with antihistamines in standard and increased dosages, anti-IgE therapy, there remains a portion of patients with unsatisfactory control of urticaria symptoms, with the need to develop drugs that target new therapeutic targets. Mast cells, basophils and B cells are key cells involved in the pathogenesis of urticaria; activation, differentiation, proliferation, cytokine secretion and degranulation in all three types of cells is regulated via Bruton's tyrosine kinase signalling pathway through FcεRI and BCR receptors respectively. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase is being developed as a new therapeutic strategy for chronic spontaneous urticaria.

Here we present overview of the current understanding of chronic spontaneous urticaria's pathogenesis, the role of Bruton's tyrosine kinase, the history of medical use of Bruton's tyrosine kinase inhibitors, as well as clinical data on the use of new Bruton's tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic spontaneous urticaria who have not achieved adequate disease control with antihistamines.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; Bruton's tyrosine kinase; mast cells; basophils; B cells; FcεRI receptor; BCR receptor; Bruton's tyrosine kinase inhibitor; remibrutinib.

To cite this article:

Fedenko ES, Elisyutina OG, Ilina NI. The role of Bruton's tyrosine kinase in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria and the prospects for the use of new treatment. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):265–282. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — распространённое заболевание, определяемое как появление на коже волдырей и/или ангиоотёков в период от 6 недель и более вследствие известных и неизвестных причин. К известным причинам относятся аутоиммунные реакции I и IIb типа с участием IgE и IgG аутоантител, активирующих тучные клетки [1]. Волдыри сопровождаются интенсивным зудом, выраженность симптомов может усиливаться на фоне инфекций или стресса, но в большинстве случаев их появление не зависит от внешних причин [1]. У значительной части пациентов заболевание носит затяжной характер в течение многих лет [2–4]. У 1 из 5 пациентов рецидивирующие эпизоды крапивницы часто сменяются периодами ремиссий [3, 4]. Непредсказуемость течения, тяжесть симптомов ХСК и ассоциированные коморбидные заболевания оказывают существенное негативное влияние на качество жизни пациентов [2, 5].

Современные лекарственные препараты для лечения ХСК могут частично контролировать симптомы заболевания, однако не обладают болезньюмодифицирующими характеристиками. Терапия первой линии — неседативные H₁-антигистаминные препараты, которые связывают и стабилизируют в неактивной конформации гистаминовые H₁-рецепторы [1]. Однако гистамин — это лишь один из множества воспалительных медиаторов, принимающих участие в патогенезе ХСК; примерно в 61% случаев симптомы заболевания рефрактерны к антигистаминным препаратам в стандартных дозировках. Повышение дозы — вторая линия терапии — может привести к успеху лишь у части пациентов [6, 7], остальные нуждаются в более эффективном лечении. В качестве третьей линии терапии ХСК в течение 10 лет используется биологический препарат омализумаб, который представляет собой гуманизированное моноклональное IgG антитело, связывающее IgE¹.

Применение омализумаба у пациентов, рефрактерных к лечению антигистаминными препаратами в повышенных дозировках, основано на свойстве препарата блокировать взаимодействие иммуноглобулина E (immunoglobulin E, IgE) с высокоаффинным Fc-рецептором IgE (high-affinity IgE receptor, FcεRI) на мембране базофилов и тучных клеток, уменьшать экспрессию FcεRI на базофилах и, в конечном итоге, подавлять IgE-опосредованное воспаление, что сопровождается уменьшением в крови и тканях уровней эозинофилов и провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (interleikin, IL) 4, 5 и 13². Включение препарата в терапевтический алгоритм ХСК позволило существенно улучшить результаты лечения, тем не менее по-прежнему отмечаются случаи неудовлетворительного

ответа. Так, в двухлетнем наблюдательном исследовании AWARE среди пациентов с ХСК, рефрактерных к стандартной дозе антигистаминных препаратов, в 29% случаев не удалось добиться хорошего контроля над заболеванием, несмотря на ступенчатую терапию, включающую применение омализумаба [8]. Таким образом, сохраняется потребность в более глубоком изучении патогенеза ХСК, поиске новых терапевтических мишеней и разработке новых терапевтических опций.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

Тучные клетки (мастоциты) — клетки, играющие ключевую роль в патогенезе ХСК; их активация обусловлена развитием аутоиммунного и аутоаллергического типа аутореактивности с участием IgG и IgE аутоантител соответственно [9, 10]. Активация тучных клеток кожи при ХСК приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, что проявляется развитием зудящих волдырей и ангиоотёков [11]. Тучные клетки кожи экспрессируют большое количество активирующих рецепторов (рис. 1), включая FcεRI, MRGPRX2 (mas-related G protein-coupled receptor-X2), PAR1, PAR2, KIT (рецепторная тирозинкиназа), рецептор 1 к компоненту комплемента 5a (C5AR1) и другие [12], а также рецептор Siglec 8, который является ингибирующим [11]. Разнообразие рецепторов и соответствующих лигандов тучных клеток определяет их уникальную восприимчивость к изменениям в их окружении [13].

Описаны два отдельных иммунологических механизма активации тучных клеток при ХСК [11, 14, 15]. Оба механизма предусматривают перекрёстную сшивку рецептора FcεRI [9] (рис. 2). В случае аутоаллергического или аутоиммунного ответа I типа тучные клетки активируются вследствие формирования комплекса аутоаллерген–IgE антитело [9]. К основным аутоаллергенам относятся IL-24 [16], тканевой фактор (тромбопластин, CD142) [17], тканевая трансглутаминаза 2 (tTG2) [18], тиреоглобулин (TG) [17] и тиреоидная пероксидаза (TPO) [19]. В свою очередь FcεRI может также играть роль аутоаллергена, что доказывается повышением уровня анти-FcεRI IgE у пациентов с ХСК [14]. Формирующиеся комплексы IgE антитело–аутоаллерген связывают, перекрёстно сшивают и активируют FcεRI, что приводит к активации и дегрануляции тучных клеток [11]. Высвобождение аларминов (в том числе стромального тимического лимфопоэтина, IL-33 и IL-25) эпителиальными клетками приводит к сшиванию комплексов IgE–FcεRI аутоаллергенами и последующей

¹ Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fabf22d0-ceed-4591-9780-3a3e3a974efa.

² ANNEX I. Summary of product characteristics [Интернет]. Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf.

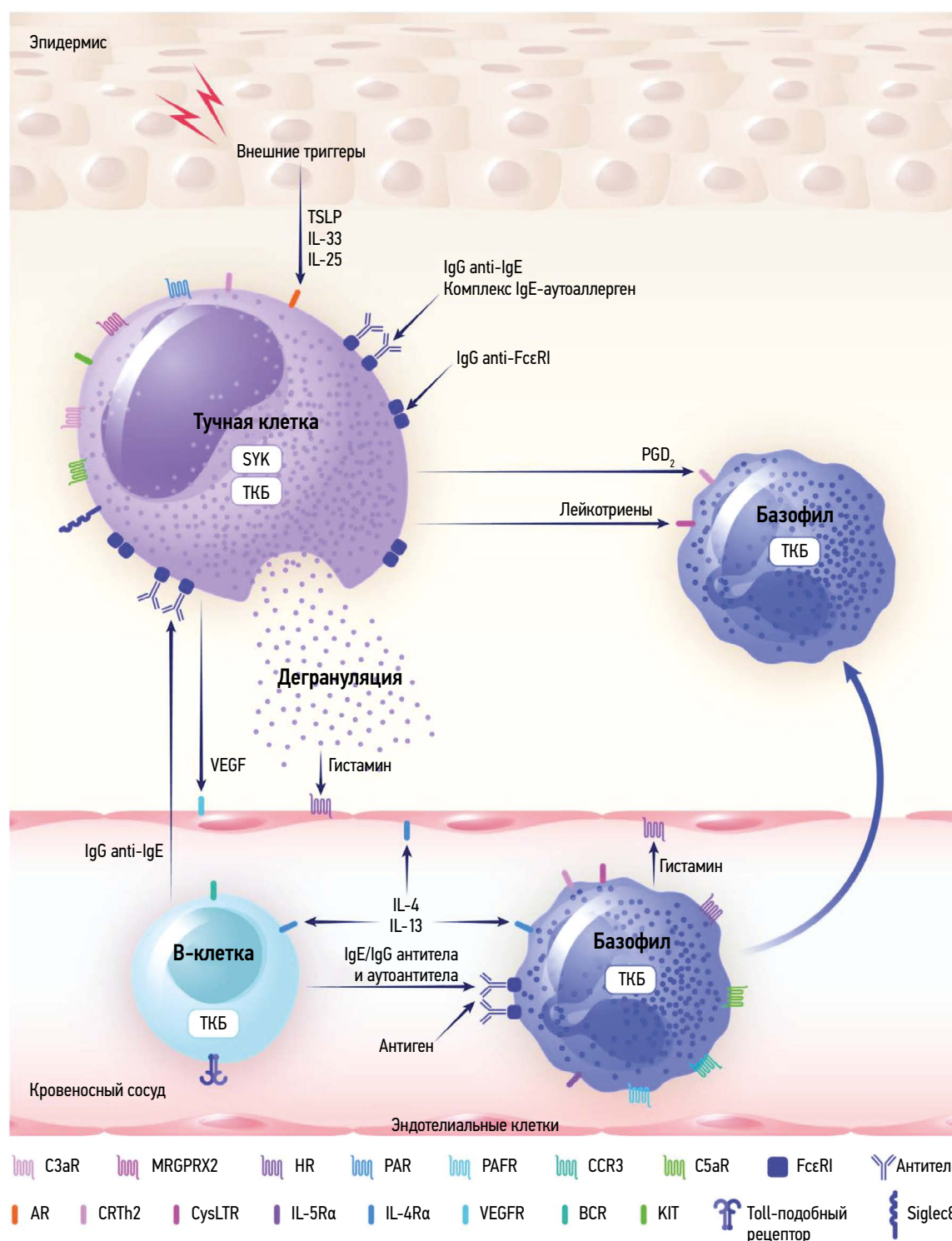


Рис. 1. Клетки и их рецепторы, вовлечённые в патогенез хронической спонтанной крапивницы ([11], адапт. [85]). AR — рецепторы алармина; C3aR — рецептор к компоненту комплемента C3a; C5aR — рецептор к компоненту комплемента C5a; CCR3 — рецептор хемокина; CRTh2 — рецептор хемоаттрактанта, гомологичная молекула, экспрессированная на Th2-клетках; CysLTR — рецептор 1 цистеинила лейкотриена; HR — гистаминовый рецептор; MRGPRX2 — связанный с G-белком рецептор X2; PAFR — рецептор фактора активации тромбоцитов; PGD₂ — простагландин D2; Siglec 8 — Ig-подобный лектин 8, связывающий сиаловую кислоту; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR — рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Fig. 1. Cells and cell receptors involved in chronic spontaneous urticaria pathogenesis ([11], adapted [85]). AR — alarmin receptor; C3aR — complement 3a receptor; C5aR — complement 5a receptor; CCR3 — C-C motif chemokine receptor 3; CRTh2 — chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells; CysLTR — cysteinyl leukotriene receptor 1; HR — histamine receptor; MRGPRX2 — mas-related G protein-coupled receptor X2; PAFR — platelet-activating factor receptor; PGD₂ — prostaglandin D2; Siglec 8 — sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8; TSLP — thymic stromal lymphopoietin; VEGF — vascular endothelial growth factor; VEGFR — vascular endothelial growth factor receptor.

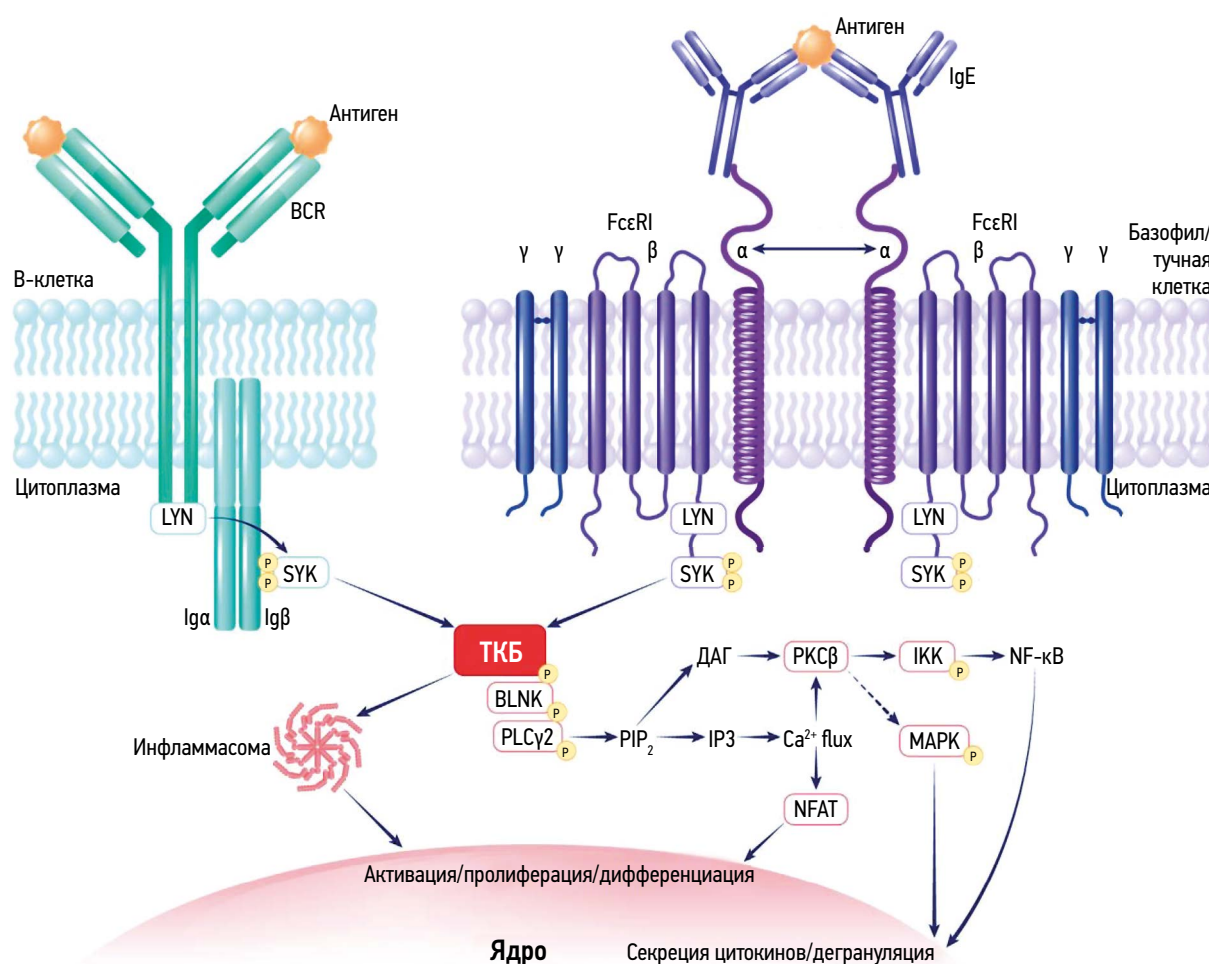


Рис. 2. Сигнальный путь от рецепторов BCR в В-клетках и FcεRI в тучных клетках и базофилах (адапт. [85]). BCR — В-клеточный рецептор; FcεRI — высокоаффинный Fc-рецептор IgE; BLNK — линкерный протеин В-клеток; Ca — кальций; DAG — диацилглицерин; IKK — IκB-киназа; ИФ3 — инозитол-3,4,5-фосфат; MAPK — митогенактивируемая протеин киназа; NFAT — ядерный фактор активированных Т-клеток; NF-κB — ядерный фактор κB; P — фосфорилирование; PIP2 — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат; PKCβ — протеин киназа Cβ; PLCγ2 — фосфолипаза C-γ2.

Fig. 2. Signalling pathway through BCR receptors in B cells and FcεRI receptors in mast cells and basophils (adapted [85]). BCR — B-cell receptor; FcεRI — high-affinity IgE receptor; BLNK — B-cell linker protein; Ca — calcium; DAG — diacylglycerol; IKK — IκB kinase; ИФ3 — inositol-3,4,5-phosphate; MAPK — mitogen-activated protein kinase; NFAT — nuclear factor of activated T cells; NF-κB — nuclear factor-κB; P — phosphorylation; PIP2 — phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; PKCβ — protein kinase Cβ; PLCγ2 — phospholipase C-γ2.

активации тучных клеток. Процессу косвенно способствуют также активация врождённых лимфоидных клеток 2-го типа, высвобождение Th2-цитокинов Т-клетками и синтез аллергенспецифических IgE В-клетками [11].

В случае аутоиммунного ответа типа IIb FcεRI или FcεRI-связанный IgE активируются преимущественно IgG аутоантителами на поверхности тучных клеток и базофилов [9, 20–23]. Аутоантитела к FcεRI классов IgA и IgM определяются также у пациентов с ХСК, а повышенный уровень аутоантител класса IgM ассоциируется с позитивностью теста с аутологичной сывороткой и базопенией, однако значимость этих аутоантител в патофизиологии ХСК нуждается в дальнейшем изучении [22]. Недавние исследования показали также, что у большинства пациентов с аутоиммунной ХСК типа IIb обнаруживаются аутоиммунные антитела I типа, но не наоборот [14, 15]. Клиническое

значение данного феномена ещё предстоит уточнить. Внутриклеточная передача сигнала от FcεRI и других рецепторов на поверхности тучных клеток осуществляется посредством сложного комплекса сигнальных протеинов, участвующих в регуляции ответа тучных клеток на раздражители [11, 13]. Ключевым элементом данного комплекса регуляции является тирозинкиназа Брутона (ТКБ) (см. рис. 2). После активации ТКБ фосфорилирует белки-мишени, что приводит к активации и дегрануляции тучных клеток, высвобождению медиаторов воспаления, таких как гистамин, триптаза, тромбоцитарный активировающий фактор, простагландин D2, лейкотриены, фактор некроза опухоли (TNF), IL-4, IL-5, IL-14, IL-17 и IL-31, и, в конечном итоге, к развитию симптомов ХСК [11, 13].

Помимо тучных клеток, интегральная роль в патогенезе ХСК принадлежит базофилам и В-клеткам [9, 10, 24, 25].

Базофилы имеют сходные с тучными клетками черты: они обнаруживаются у больных ХСК в коже, в месте образования волдырей, куда привлекаются из кровеносного русла; реагирование на внешние стимулы происходит также с вовлечением FcεRI-рецепторного сигнального пути; они подвергаются дегрануляции, высвобождая гистамин, цитокины и лейкотриены [9, 26, 27]. Уровень циркулирующих базофилов у пациентов с ХСК снижен по сравнению со здоровыми, вероятно, вследствие их миграции в кожу [27, 28]. Более того, уровень циркулирующих базофилов обратно коррелирует с тяжестью заболевания (тяжелая крапивница ассоциируется с низким уровнем базофилов) [28, 29]. У базофилов при ХСК часто обнаруживаются функциональные нарушения: они по крайней мере частично десенсиitized к стимуляции FcεRI [30, 31], несмотря на аномально высокую мембранную экспрессию FcεRIa [31, 32], но могут активироваться и через другие рецепторы (например, C5a31) и демонстрируют усиленный ответ на IL-3 [32].

Взаимодействие иммунных клеток при ХСК подразумевает также участие В-клеток, отвечающих на повышение уровня цитокинов усилением пролиферации, сменой класса синтезируемых антител, продукцией аутоантител, что ещё более активирует тучные клетки и базофилы [24, 26]. Доказательством значимости В-клеток в патогенезе заболевания служит очевидная, по данным ряда публикаций, эффективность применявшейся вне разрешённых показаний анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб, циклофосфамид) у пациентов с ХСК [33–36]. Таким образом, активация тучных клеток и базофилов приводит к развитию симптомов ХСК, а потенциальное участие аутоантител против FcεRI предполагает решающую роль В-клеток в патогенезе заболевания.

Роль тирозинкиназы Брутона

Ключевым компонентом внутриклеточной передачи сигнала во всех трёх типах клеток является ТКБ. Различные лекарственные кандидаты-ингибиторы ТКБ проходят в настоящее время программы клинических испытаний при аутоиммунных и аллергических заболеваниях [37–39]. ТКБ является членом семейства тирозинкиназ TEC (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) и представляет собой цитоплазматический сигнальный протеин, экспрессируемый целым рядом иммунных клеток, включая тучные клетки, базофилы, В-клетки, клетки натуральные киллеры, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, моноциты и остеокласты [37, 39, 40].

ТКБ является основным компонентом сигнальных путей целого ряда рецепторов, включая В-клеточный (В-cell receptor, BCR), toll-подобный рецептор (toll-like receptor, TLR), хемокиновый рецептор, Fc-рецептор, а также служит регулятором активации NLRP3 (NLR-family pyrin domain-containing protein 3) инфламасомы [41–44]. ТКБ в базофилах и тучных клетках играет решающую роль

в интеграции сигналов преимущественно через FcεRI рецептор [37]. Активация ТКБ предполагает фосфорилирование её двух регуляторных тирозиновых остатков — Y551 и Y223 [45]. β- и γ-цепи рецептора FcεRI, или гетеродимер Igα/Igβ, который нековалентно связан с BCR, подвергаются фосфорилированию тирозинкиназой LYN после активации рецепторов FcεRI или BCR; в свою очередь этот процесс создаёт места пристыковки и активирует тирозинкиназу SYK (spleen tyrosine kinase) (см. рис. 2) [42, 46]. ТКБ транслоцируется к мембране клетки, где SYK или протоонкоген тирозин-протеинкиназа семейства SRC фосфорилируют Y551 в петле активации [44, 46–48]. Далее ТКБ аутофосфорилируется в Y223 домена SH3, что привлекает адаптерные белки — SH2-доменсодержащий лейкоцитарный протеин (SLP-76) или линкерные белки BLNK (B-cell linker protein) [44, 47], что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию фосфолипазы PLCγ2 (phospholipase C gamma 2) [44]. Активированная фосфолипаза PLCγ2 продуцирует инозитол-3,4,5-фосфат (ИФ3) и диацилглицерин (ДАГ) [44]. Далее инозитол-3,4,5-фосфат (ИФ3) активирует кальциевые каналы, позволяя перемещение ядерному фактору активированных Т-клеток NFAT (nuclear factor of activated T cells) в ядро клетки, а ДАГ активирует протеинкиназу Cβ, что приводит к экспрессии ядерного фактора NF-κB [49].

Что касается роли ТКБ в аутореактивных В-клетках, здесь тирозинкиназа регулирует внутриклеточную передачу сигналов, будучи задействованной в сигнальном пути от рецептора BCR, участвующего в созревании, дифференцировке, пролиферации и активации В-клеток [37, 50–52]. ТКБ также взаимодействует с MYD88 — адаптером рецептора TLR, модулируя сигнальные пути, задействованные в адаптивном иммунном ответе [53]. Предполагается, что нарушение регуляции сигнальных путей BCR и TLR, важнейшим компонентом которых является ТКБ, и есть определяющий фактор развития аутоиммунных заболеваний [53, 54]. В экспериментальных моделях на мышах показана роль TLR-опосредованной активации при аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с ТКБ, отчасти посредством усиления сигнальных ответов аутореактивных В-клеток [54].

Повышение экспрессии ТКБ периферическими В-клетками выявлено у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, гранулематоз с полиангиитом, а также у части больных идиопатическим лёгочным фиброзом [38]. Более того, выраженность экспрессии ТКБ периферическими В-клетками коррелировала с уровнем продукции аутоантител и степенью тяжести ревматоидного артрита и системной красной волчанки [39, 55, 56]. Терапевтическое ингибирование ТКБ потенциально будет модулировать сигнальные пути BCR и TLR, уменьшая у этих пациентов экспансию популяций аутореактивных клональных В-клеток [53].

МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

Открытие роли ТКБ в созревании, пролиферации и дифференцировке В-клеток [37, 50–52], а также регулировании продукции сигнальных молекул, трансформирующих В-клетки в аутореактивные [57], первоначально побудило интерес исследователей к использованию ТКБ в лечении лимфопролиферативных заболеваний, включая мантийно-клеточные лимфомы и хронический лимфоцитарный лейкоз, а также аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, в качестве вещества, подавляющего активность аутореактивных клеток [53]. Было показано, что препарат дазатиниб, ингибирующий множество протеинтирозинкиназ и применяемый при целом ряде гематоонкологических заболеваний ингибирует, помимо прочих, ТКБ в тучных клетках и базофилах, что ведёт к сдерживанию их IgE-зависимой активации [58, 59].

Первым ингибитором ТКБ, зарегистрированным для медицинского применения, стал ибрутиниб^{3,4}. Препарат на данный момент зарегистрирован для лечения уже целого ряда лимфопролиферативных заболеваний, включая хронический лимфоцитарный лейкоз, мантийноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема. С тех пор были разработаны и зарегистрированы три других ТКБ-ингибитора — акалабрутиниб⁵, занубрутиниб⁶ и пиртобрутиниб⁷, ещё не зарегистрированный в России. Ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб необратимо и ковалентно связываются с Cys481 в АТФ-связывающем кармане ТКБ, что препятствует фосфорилированию последующих мишеней сигнального пути [57]. Поскольку сайт связывания Cys481 консервативен для целой группы из 11 родственных киназ, включая тирозинкиназы семейства TEC, рецептор эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor) и другие, ТКБ-ингибиторы раннего поколения необратимо или обратимо и в различной степени связывают все эти киназы [57, 60], что может приводить к нежелательным фармакодинамическим эффектам. Так, для ибрутинива описано развитие сыпи

и диареи (возможно, как результат ингибирования EGFR), дисфункции тромбоцитов с кровотечением (возможно, как результат ингибирования киназ семейств TEC и SRC) и фибрилляции предсердий (вероятно, из-за влияния на сигнальный путь PI3K-AKT) [58, 61]. Подобные осложнения терапии могут быть приемлемыми в случаях тяжёлых, угрожающих жизни заболеваниях, таких как злокачественные лимфомы и лейкоз, однако возможность применения ТКБ-ингибиторов раннего поколения для лечения аутоиммунных заболеваний по этой причине ограничивалось [44]. В то же время появлялись свидетельства пользы применения ингибиторов ТКБ при IgE-опосредованных заболеваниях в виде публикаций клинических случаев. Так, у 2 пациентов с аутоаллергической гиперчувствительностью ибрутиниб, назначенный по поводу хронического лимфоцитарного лейкоза, подавлял активацию тучных клеток и базофилов, что подтверждалось кожными тестами с аллергенами и тестом активации базофилов с анти-IgE [61].

В последующем интерес к ТКБ в качестве терапевтической мишени при IgE-опосредованных заболеваниях продолжал расти и проявлялся проведением трансляционных исследований. Было показано, что ингибирование ТКБ предотвращает IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток человека и новую продукцию цитокинов в ответ на воздействие аллергена [62]. У мышей ТКБ регулирует ранний и поздний ответ тучных клеток на инициированную пассивной кожной анафилаксией активацию FcεRI [63]. На гуманизированной модели мышей показано, что введение акалабрутинива за несколько часов до воздействия аллергена полностью предотвращало развитие среднетяжёлой IgE-опосредованной пассивной кожной анафилаксии и снижало смертность вследствие тяжёлой пассивной кожной анафилаксии [62]. В дальнейшем было проведено пилотное исследование с участием 10 взрослых, имеющих IgE-опосредованную аллергию на арахис: предварительное фармакологическое ингибирование ТКБ 4 дозами ТКБ-ингибитора снижало у участников клиническую реактивность при употреблении арахиса в пищу [64]. В других работах также было показано, что ингибирование ТКБ *in vitro* предотвращало IgE-опосредованную активацию циркулирующих базофилов [65, 66].

³ IMBRUVICA (ibrutinib) prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205552s030,210563s006lbl.pdf.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата Имбрувика. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed4afa45-4e58-4bdb-a8d4-0098adaeb994.

⁵ CALQUENCE (acalabrutinib): prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s000lbl.pdf.

⁶ BRUKINSA (zanubrutinib): prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213217s005lbl.pdf.

⁷ JAYPIRCA (pirtobrutinib): prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216059s001lbl.pdf.

Клиническое применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона у пациентов с хронической спонтанной крапивницей

С момента появления первых ингибиторов ТКБ продолжались попытки синтеза новых соединений, имеющих сходство к тому же связывающему карману Cys481 [60, 67–69], но с более высоким профилем селективности в отношении ТКБ и потенциально лучшим профилем безопасности. Разработанные соединения, являющиеся обратимыми нековалентными ТКБ-ингибиторами, исследуются при аутоиммунных заболеваниях, включая ХСК [57]. Механизм их действия предполагает связывание с неактивной конформацией ТКБ, препятствование фосфорилированию вышележащими киназами Y551 в активационной петле, что приводит к секвестрации Y551 и высокоселективному ингибированию ТКБ [67]. При этом среди ТКБ-ингибиторов способность связывать Y551, по-видимому, приводит к более мощному ингибированию сигнального пути FcεRI по сравнению с передачей сигнала от рецептора BCR [70]. Одним из таких ингибиторов является фенебрутиниб (GDC-0853) — мощный (полумаксимальная ингибирующая концентрация [IC₅₀] составляет 0,91 нМ), высокоселективный, нековалентный, обратимый, пероральный ингибитор ТКБ [71]. Другой пероральный высокоселективный ингибитор ТКБ, находящийся на этапе клинической разработки при ХСК, ремибрутиниб (LOU064), характеризуется воздействием на неактивную конформацию ТКБ с необратимым ингибированием для достижения высокоселективного и стабильного подавления ТКБ при IC₅₀ 1,3 нМ [67]. Третьим ТКБ-ингибитором, также находящимся в разработке при ХСК, является рилзабрутиниб (PRN1008) — высокоселективный, ковалентный, обратимый, с полумаксимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) 1,3 нМ⁸ [72]. Все три перечисленных ТКБ-ингибитора по фармакодинамическим параметрам показали состоятельность в отношении патогенетических компонентов ХСК, а именно ингибирование IgE-опосредованного высвобождения гистамина из тучных клеток *in vitro* и ингибирование IgE-опосредованной активации базофилов у здоровых волонтеров [67, 72–75]. Кроме того, исследование *in vitro* показало, что ремибрутиниб ингибирует индуцированную сывороткой больных хронической крапивницей активацию базофилов и тучных клеток [76]. По фармакокинетическим параметрам всасывание ремибрутиниба происходит быстро (среднее время достижения максимальной концентрации от 0,5 до 1,25 часа) с периодом полувыведения (t_{1/2}) от 1 до 2 часов [73]; для фенебрутиниба пиковые концентрации в плазме составляют примерно от 1 до 3 часов после приёма (медиана t_{1/2} составляет от 6,1 до 11 часов) [74]; рилзабрутиниб также характеризуется быстрым всасыванием (среднее время

достижения максимальной концентрации от 1 до 2 часов, среднее t_{1/2} 3,2 часа) [77]. В настоящее время ремибрутиниб оценивается в двух исследованиях III фазы у пациентов с ХСК, рефрактерной к H₁-антигистаминным препаратам (NCT05032157 и NCT05030311), тогда как клиническая разработка рилзабрутиниба находится во II фазе (NCT05107115).

По данным проведённого ранее рандомизированного исследования IIb фазы (NCT03926611), у 311 пациентов с ХСК без достижения адекватного контроля на фоне применения H₁-антигистаминных препаратов, имеющих или без предшествующего опыта лечения омализумабом, приём ремибрутиниба приводил к быстрому снижению активности заболевания по сравнению с плацебо; оценка волдырей и зуда показала улучшение уже на первой неделе с устойчивым эффектом до окончания лечения на 12-й неделе [78]. В продлённой части этого исследования (NCT04109313) было показано хорошее удержание эффекта у 28,6 и 55,8% из 194 включённых участников, достигших результата на 2-й и 52-й неделях соответственно, а также нулевое значение индекса активности крапивницы-7 (Urticaria Activity Score 7, UAS7), предполагающего суммарную оценку основных симптомов заболевания (высыпания и зуд) самим пациентом каждые 24 часа за 7 последовательных дней [79]. Между тем исследование II фазы фенебрутиниба (NCT03137069) у пациентов с резистентной к антигистаминным препаратам ХСК также показало быстрое снижение активности заболевания и дозозависимое увеличение доли ответивших через 4 недели лечения фенебрутинибом по сравнению с плацебо [75]. Данные по эффективности и безопасности рилзабрутиниба при ХСК пока не публиковались.

Для ремибрутиба был выполнен анализ эффективности по подгруппам с использованием имеющихся результатов исследования IIb фазы (взяв такой исходный параметр, как значение теста высвобождения гистамина из базофилов, ТВГ). Пациенты во всех дозовых группах лечения ремибрутинибом показали улучшение значения индекса UAS7 к 12-й неделе по сравнению с плацебо независимо от исходного значения ТВГ, тем не менее в подгруппе ТВГ-позитивных пациентов наблюдались численно большие, чем у ТВГ-негативных, улучшения [80]. Подобные субанализы в группе низкой дозы фенебрутиниба также продемонстрировали большее снижение активности заболевания, чем в группе плацебо, у пациентов с маркерами аутоиммунитета типа IIb (ТВГ-позитивность, анти-FcεRI IgG-позитивность и низкий уровень IgE в сыворотке), чем у пациентов без соответствующих маркеров. В то же время при приёме самой высокой дозы фенебрутиниба (по 200 мг дважды в сутки) у пациентов с или без маркеров аутоиммунитета IIb типа наблюдались

⁸ Rilezabrutinib for the treatment of chronic spontaneous urticaria in patients who remain symptomatic despite the use of H1 antihistamine (RILECSU) [Интернет]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05107115>.

близкие результаты [75]. Возможным объяснением данного феномена могут быть более низкая плотность FcεRI на поверхности клеток, более слабая активация FcεRI двухвалентным анти-FcεRI по сравнению с мультивалентными комплексами аутоаллерген-IgE, более низкие уровни SYK, активация ТКБ-независимых путей у пациентов без маркеров аутоиммунитета IIb типа [75]. Интересно, что у пациентов с аутоантителами IgG против FcεRI наблюдалось снижение их уровня через 8 недель при приеме любой из исследованных доз фенебутиниба по сравнению с плацебо, причём степень снижения уровня аутоантител коррелировала со снижением тяжести заболевания [75]. Среди клеток, продуцирующих антитела, экспрессия ТКБ может варьировать, таким образом, восприимчивость к ТКБ-ингибиторам тоже будет различаться. Считается, что уровень иммуноглобулинов в сыворотке поддерживается долгоживущими плазматическими клетками [81], экспрессия ТКБ в таких клетках снижена [40]. Это может объяснить наблюдение, что ингибирование ТКБ не оказывает заметного влияния на общий уровень иммуноглобулинов в сыворотке у пациентов, получавших лечение фенебутинибом, несмотря на снижение уровня аутоантител [75].

Снижение уровня аутоантител может отражать эффект на экспрессирующие ТКБ плазмобласты, активация которых опосредована через BCR [75, 82]. Снижение аутоантител при приеме фенебутиниба наблюдалось также у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, при этом у пациентов с системной красной волчанкой показано также снижение количества антител против двухцепочечной ДНК [83, 84]. Это свидетельствует о том, что ингибирование ТКБ, помимо предотвращения FcεRI-опосредованной активации тучных клеток и базофилов, приводит в долгосрочной перспективе к снижению продукции аутоантител, возможно, за счёт ингибирования сигнального пути BCR в аутореактивных В-клетках [85].

Из всех ингибиторов ТКБ при ХСК на настоящий момент в наибольшей степени продвинулась клиническая разработка ремибрутиниба: первичные результаты двух регистрационных исследований представлены на одном из международных конгрессов [86]. Исследования REMIX-1 и REMIX-2 с идентичным дизайном (двойные слепые, плацебоконтролируемые) включали взрослых пациентов с ХСК (диагноз поставлен не менее 6 месяцев назад), лечение которых H₁-антигистаминными препаратами второго поколения не привело к адекватному контролю над симптомами заболевания. При этом неадекватный контроль определялся как наличие зуда и волдырей в течение 6 и более последовательных недель перед скринингом, несмотря на лечение H₁-антигистаминными препаратами

второго поколения во время этого периода, а также значениями индекса UAS7 ≥ 16 (максимальное значение 42), шкалы тяжести зуда ≥ 6 (Itch Severity Score, ISS7; максимальное значение 21), шкалы тяжести волдырей ≥ 6 (Hives Severity Score, HSS7; максимальное значение 21) в течение 7 суток до дня рандомизации^{9,10}. Пациенты рандомизировались на две группы в соотношении 2:1: группа лечения ремибрутинибом в дозе 25 мг дважды в сутки и группа плацебо с целевым набором в группу активного лечения около 300 и группу плацебо около 150 участников. Все участники должны были продолжать лечение H₁-антигистаминными препаратами. Длительность плацебоконтролируемого периода составляет 24 недели, открытая продлённая терапия ремибрутинибом — ещё 28 недель. Первичные конечные точки оценивались на отрезке 12 недель, на 24-й неделе будет проведён первичный анализ (когда все участники завершат 24-недельный курс терапии или покинут исследование раньше этого срока, а также когда не менее 150 пациентов в обоих исследованиях завершат визит на 52-й неделе). Исследования продолжаются и на данный момент, в открытом доступе имеются только данные за 12-недельный период. Первичная конечная точка оценивалась по двум сценариям: первый предусматривал оценку изменения значения шкалы UAS7 на 12-й неделе по сравнению с исходным, второй (для FDA, сопервичные точки) — изменение значений шкалы ISS7 и шкалы HSS7 на 12-й неделе по сравнению с исходными. Шкала UAS7 представляет собой довольно простую оценку симптомов и признаков крапивницы: она основана на раздельной оценке степени тяжести волдырей и зуда по шкале от 0 (нет симптомов и признаков) до 3 (интенсивные симптомы и признаки) в течение 7 дней. Итоговое значение образуется путём сложения шкал за 7 дней [87, 88] с максимально возможным показателем 42 балла. Ключевые конечные точки включали долю пациентов с хорошим контролем заболевания (UAS7 ≤ 6) на 12-й неделе; долю пациентов, достигших полного ответа (UAS7 0) на 12-й неделе; ранний контроль заболевания, определяемый как достижение UAS7 ≤ 6 на 2-й неделе терапии, а также частоту нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, включая серьёзные. В итоге, в каждое исследование было включено более 450 участников, исходные характеристики которых представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание схожесть исходных характеристик двух отдельных исследований, за исключением возраста: средний возраст ($\pm$ стандартное отклонение, CO) в REMIX-1 составил $45,0 \pm 14,00$ лет по сравнению с $41,7 \pm 14,5$ в REMIX-2. Чуть менее 1/3 пациентов в обоих исследованиях до включения в исследование получали анти-IgE биологическую терапию. Индекс UAS7 (среднее $\pm$ стандартное

⁹ A phase 3 study of efficacy and safety of remibrutinib in the treatment of CSU in adults inadequately controlled by H1 antihistamines (REMIX-1) [Интернет]. Режим доступа: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030311>.

¹⁰ A phase 3 study of efficacy and safety of remibrutinib in the treatment of CSU in adults inadequately controlled by H1 antihistamines (REMIX-2) [Интернет]. Режим доступа: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05032157>.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включённых в исследования REMIX-1/-2 [86]
Table 1. Patient demographics and baseline characteristics in REMIX-1 and REMIX-2 studies [86]

Показатель	REMIX-1			REMIX-2		
	Ремибрутиниб (25 мг 2 р/сут) n=313	Плацебо n=157	Всего n=470	Ремибрутиниб (25 мг 2 р/сут) n=300	Плацебо n=155	Всего n=455
Возраст, лет, среднее±CO	44,6±14,3	45,9±13,4	45,0±14,0	41,9±14,5	41,2±14,5	41,7±14,5
Женщины, n (%)	212 (67,7)	109 (69,4)	321 (68,3)	197 (65,7)	100 (64,5)	297 (65,3)
UAS7, среднее±CO	30,7±7,9	29,7±7,6	30,4±7,88	30,2±8,0	29,5±7,5	30,0±7,9
HSS7, среднее±CO	15,9±4,6	15,3±4,6	15,7±4,6	15,9±4,6	15,7±4,4	15,8±4,6
ISS7, среднее±CO	14,8±4,2	14,3±4,0	14,6±4,1	14,3±4,4	13,9±4,1	14,2±4,3
Указание на ангиоотёк в анамнезе, n (%)	173 (55,3)	70 (44,6)	243 (51,7)	144 (48,0)	70 (45,2)	214 (47,0)
Предшествующая терапия анти-IgE биологической терапией, n (%)	98 (31,3)	52 (31,1)	150 (31,9)	90 (30,0)	50 (32,3)	140 (30,8)

Примечание. CO — стандартное отклонение.
Note. CO — standard deviation.

отклонение) составил 30,4±7,88 и 30,0±7,9 в исследованиях REMIX-1/-2 соответственно, что в целом свидетельствует о выраженности заболевания у участников исследования. Исходные характеристики между группами активного лечения и плацебо в обоих исследованиях были хорошо сбалансированы.

Большинство пациентов (чуть менее 90%) завершили 12-недельный период в обоих исследованиях со сравнимой частотой преждевременного прекращения исследуемого лечения в группах ремибрутиниба и плацебо: 12,5% по сравнению с 12,7% в исследовании REMIX-1 и 12,7% по сравнению с 15,5% в исследовании REMIX-2. При этом основной причиной прекращения исследуемой терапии во всех группах обоих исследований было решение пациента. В обоих исследованиях были достигнуты все первичные и ключевые вторичные конечные точки. Ремибрутиниб продемонстрировал превосходство по показателям среднего изменения (рассчитанного методом наименьших квадратов) от исходного значения индексов UAS7, ISS7 (зуд) и HSS7 (волдыри) к 12-й неделе. В исследовании REMIX-1 среднее изменение UAS7 (±стандартная ошибка среднего) в группе ремибрутиниба составило -20,1±0,7 по сравнению с -13,8±1,0 в группе плацебо

($p < 0,001$) со схожими результатами в REMIX-2: -19,6±0,7 против -11,7±0,9 ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2). Что касается зуда в исследовании REMIX-1, то среднее изменение ISS7 (±стандартная ошибка среднего) в группе ремибрутиниба составило -9,6±0,3 по сравнению с -6,9±0,5 в группе плацебо ($p < 0,001$), и показало очень близкие результаты в REMIX-2: -9,0±0,3 против -5,7±0,5 ($p < 0,001$) соответственно. Среднее изменение HSS7 (±стандартная ошибка среднего) в исследовании REMIX-1 в группе ремибрутиниба составило -10,5±0,4 по сравнению с -6,9±0,5 в группе плацебо ($p < 0,001$), также с очень близкими результатами в REMIX-2: -10,5±0,4 против -6,0±0,5 ($p < 0,001$) соответственно.

Таким образом, препарат доказал эффективность при ХСК, однако наибольший интерес представляют категориальные конечные точки (какой доле пациентов удаётся достичь контроля заболевания). В клинической программе REMIX-1/-2 на фоне лечения ремибрутинибом хорошего контроля (UAS7 ≤6) к 12-й неделе достигли около половины пациентов: 50,2 и 47,5% по сравнению с 24,8 и 19,6% в группе плацебо соответственно, а чуть менее 1/3 пациентов достигли к 12-й неделе полного исчезновения зуда и волдырей (UAS7 0): 31,1 и 27,9%

Таблица 2. Первичные конечные точки в исследованиях REMIX-1 и REMIX-2 ремибрутиниба: среднее изменение (*) от исходных значений шкал UAS7, ISS7 и HSS7 на 12-й неделе по сравнению с плацебо [86]
Table 2. Primary endpoints in REMIX-1 и REMIX-2 with remibrutinib versus placebo: mean change from baseline in UAS7, ISS7, and HSS7 at week 12 [86]

Показатель	REMIX-1		REMIX-2	
	Ремибрутиниб n=309	Плацебо n=153	Ремибрутиниб n=297	Плацебо n=153
Среднее ± стандартная ошибка среднего				
ΔUAS7	-20,1±0,7 [#]	-13,8±1,0	-19,6±0,7 [#]	-11,7±0,9
ΔISS7	-9,6±0,3 [#]	-6,9±0,5	-9,0±0,3 [#]	-5,7±0,5
ΔHSS7	-10,5±0,4 [#]	-6,9±0,5	-10,5±0,4 [#]	-6,0±0,5

Примечание. * Метод наименьших квадратов; # ремибрутиниб по сравнению с плацебо ($p < 0,001$).
Note. * Least squares method; # remibrutinib versus placebo ($p < 0,001$).

по сравнению с 11,1 и 6,5% в группе плацебо соответственно (в обоих исследованиях для всех сравнений $p < 0,001$). При этом в группах ремибрутиниба достоверно больший по сравнению с плацебо процент пациентов достигал хорошего контроля заболевания ($UAS7 \leq 6$) уже ко 2-й неделе лечения, а кривые понедельной динамики изменения $UAS7$ в группах ремибрутиниба и плацебо уже заметно расходились, начиная с первой недели [86]: всё это свидетельствует о быстром начале действия препарата. В целом, следует сказать, что однородность результатов в двух отдельных исследованиях повышает надёжность доказательств эффективности ремибрутиниба при ХСК (рис. 3).

Профиль безопасности за 24 недели оказался благоприятным: частота всех нежелательных явлений, в том числе серьёзных, а также реакций, ставших причиной досрочного прекращения или прерывания лечения, была сопоставимой в группах ремибрутиниба и плацебо. Ни один из эпизодов серьёзных побочных реакций не был связан исследователем с приёмом препарата. Самыми частыми нежелательными явлениями были инфекция COVID-19, назофарингит и головная боль. Ни для одного из вида нежелательных явлений, кроме частоты петехий, не отмечено сигнала большей частоты в группе ремибрутиниба по сравнению с плацебо. Частота петехий в группе активного лечения составила 3,8% против 0,3% в группе плацебо. Все эпизоды были лёгкой или умеренной выраженности.

Рассматривая все накопленные на сегодняшний день данные по безопасности ингибиторов ТКБ в клинических исследованиях при ХСК, включая ранее опубликованные исследования II фазы, следует признать, что какого-либо класс-специфического нежелательного эффекта отмечено не было, вероятно, из-за высокой селективности новых соединений и снижения риска побочного воздействия [75, 78]. Ни для одного вида нежелательных явлений

не было отмечено дозозависимости при исследовании разных доз ремибрутиниба [78], а 52-недельная продлённая часть наблюдения не показала кумулятивного нарастания какого-либо из нежелательных явлений при длительном применении ремибрутиниба [79].

Существует определённая настороженность в отношении того, что ингибирование ТКБ может иметь иммуносупрессивное действие с соответствующим увеличением риска инфекций. В исследованиях II фазы ингибиторов ТКБ при ХСК с применением нескольких доз препаратов частота инфекций всех степеней тяжести была несколько выше у пациентов, получавших исследуемый препарат, чем у тех, кто получал плацебо: 24% в группе ремибрутиниба против 21% в группе плацебо и 24% в группе фенебрутиниба против 18% в группе плацебо. Тем не менее серьёзных или тяжёлых инфекций в этих исследованиях не наблюдалось [75, 78]. Важно отметить, что ТКБ не требуется для выживания зрелых В-клеток или лишь ограничено задействована во время самых ранних стадий развития В-клеток [89, 90]. В то же время выживание аутореактивных В-клеток в большей степени зависит от ТКБ. Так, на модели мышей показано, что в случае отсутствия ТКБ происходит потеря аутоантител, тогда как общий уровень антител сохраняется [91]. Таким образом, супрессия ТКБ может блокировать экспансию сформировавшихся аутореактивных В-клеток и/или модулировать их провоспалительные функции, при этом истощение В-клеток и повышение риска инфекций избегается [92, 93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТКБ играет важную роль в патогенезе ХСК: данная тирозинкиназа является не только компонентом IgE- и IgG-опосредованной передачи сигналов в тучных клетках и базофилах, но, вероятно, необходима для развития аутореактивных В-клеток. Разработка новых ингибиторов ТКБ с улучшенным профилем селективности и ожидаемо более приемлемым профилем безопасности делает данный класс препаратов многообещающим направлением клинической разработки у пациентов с ХСК. Первичные результаты исследований III фазы ремибрутиниба, а также ожидаемые в последующем данные продлённых периодов этих исследований предоставляют хорошую перспективу на будущее для появления новой, эффективной, безопасной терапевтической опции для пациентов с неэффективностью как антигистаминных препаратов, так и анти-IgE биологической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

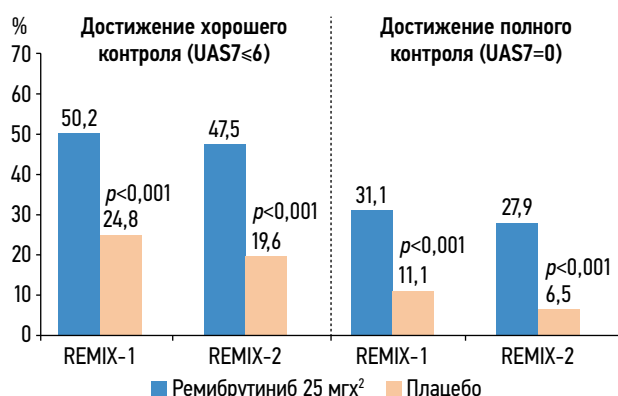


Рис. 3. Доля пациентов, достигших хорошего и полного контроля крапивницы к 12-й неделе в исследованиях ремибрутиниба REMIX-1 и REMIX-2 [86].

Fig. 3. Proportion of patients achieving well-controlled urticaria and complete response with remibrutinib in REMIX 1 and REMIX-2 studies [86].

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.С. Феденко — сбор и анализ литературных источников, написание текста, редактирование статьи; О.Г. Елисютина — сбор и анализ литературных источников, написание текста; Н.И. Ильина — написание текста и редактирование статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. EDN: YCCVNB doi: 10.1111/all.13397
2. Gonçalves M., Giménez-Arnau A., Al-Ahmad M., et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 2. P. 226–236. EDN: YLXKFV doi: 10.1111/bjd.19561
3. Curto-Barredo L., Archilla L.R., Vives G.R., et al. Clinical features of chronic spontaneous urticarial that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment // *Acta Derm Venereol*. 2018. Vol. 98, N 7. P. 641–647. EDN: YJEFVJ doi: 10.2340/00015555-2941
4. Melé-Ninot G., Serra-Baldrich E., Curto-Barredo L., et al. Definition of recurrent chronic spontaneous urticaria // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 16. P. adv00267. doi: 10.2340/00015555-3633
5. Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F., et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 12. P. 2005–2016. doi: 10.1111/all.13209
6. Попова К.Ю., Заборова В.А., Куршев В.В., и др. Клинические предикторы резистентности к антигистаминным препаратам у пациентов с хронической спонтанной крапивницей // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 4. С. 402–414. EDN: DIMFTH doi: 10.36691/RJA7951
7. Guillén-Aguinaga S., Jáuregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 6. P. 1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
8. Maurer M., Costa C., Gimenez Arnau A., et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study // *Clin Exp Allergy*. 2020. Vol. 50, N 10. P. 1166–1175. EDN: ZTUTPO doi: 10.1111/cea.13716
9. Kaplan A., Lebowitz M., Gimenez-Arnau A.M., et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 2. P. 389–401. EDN: LFRXKZ doi: 10.1111/all.15603
10. Konstantinou G.N., Riedl M.A., Valent P., et al. Urticaria and angioedema: Understanding complex pathomechanisms to facilitate patient communication, disease management, and future treatment // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Vol. 11, N 1. P. 94–106. EDN: YUKJKQ doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.006

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. E.S. Fedenko — collection and analysis of literary sources, data analysis, text writing and article editing; O.G. Elisyutina — collection and analysis of literary sources, writing the text; N.I. Ilyina — writing the text and editing the article.

11. Kolkhir P., Gimenez-Arnau A.M., Kulthanan K., et al. Urticaria // *Nat Rev Dis Primers*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z
12. Alvarado D., Maurer M., Gedrich R., et al. The anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 8. P. 2393–2403. EDN: KVXABO doi: 10.1111/all.15262
13. Kolkhir P., Elieh-Ali-Komi D., Metz M., et al. Understanding human mast cells: Lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases // *Nat Rev Immunol*. 2022. Vol. 22, N 5. P. 294–308. EDN: OETTCB doi: 10.1038/s41577-021-00622-y
14. Asero R., Marzano A.V., Ferrucci S., et al. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria // *Clin Exp Immunol*. 2020. Vol. 200, N 3. P. 242–249. EDN: JEUSWQ doi: 10.1111/cei.13428
15. Xiang Y.K., Kolkhir P., Scheffel J., et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not vice versa // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Vol. 11, N 8. P. 2417–2425.e1. EDN: XNPDRK doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.006
16. Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N 3. P. 876–882. EDN: YFVOAX doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035
17. Cugno M., Asero R., Ferrucci S., et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 12. P. 2408–2411. EDN: VHAZYR doi: 10.1111/all.13587
18. Su H., Kolkhir P., Scheffel J., et al. One in five patients with chronic spontaneous urticaria has IgE to tissue transglutaminase 2 // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 9. P. 2537–2539. EDN: JGBWHQ doi: 10.1111/all.15734
19. Altrichter S., Peter H.J., Pisarevskaja D., et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase: A novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 4. P. e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
20. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E., et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria // *N Engl J Med*. 1993. Vol. 328, N 22. P. 1599–1604. doi: 10.1056/NEJM199306033282204
21. Niimi N., Francis D.M., Kermani F., et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic

- urticaria // *J Invest Dermatol*. 1996. Vol. 106, N 5. P. 1001–1006. doi: 10.1111/1523-1747.ep12338544
22. Altrichter S., Zampeli V., Ellrich A., et al. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1α are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 12. P. 3208–3215. EDN: KIJGPP doi: 10.1111/all.14412
23. Jang J.H., Moon J., Yang E.M., et al. Detection of serum IgG autoantibodies to FcεR1α by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, N 8. P. e0273415. EDN: LCLZXT doi: 10.1371/journal.pone.0273415
24. Zhou B., Li J., Liu R., et al. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol*. 2022. N 13. P. 879754. EDN: VARNXX doi: 10.3389/fimmu.2022.879754
25. Борзова Е.Ю. Новые аспекты патогенеза хронической крапивницы // *Российский аллергологический журнал*. 2012. Т. 9, № 5. С. 3–9. EDN: PEIQIN doi: 10.36691/RJA671
26. Giménez-Arnau A.M., de Montjoye L., Asero R., et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 6. P. 2195–2208. EDN: KYPUGA doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.033
27. Kishimoto I., Ma N., Takimoto-Ito R., et al. Decreased peripheral basophil counts in urticaria and mouse model of oxazolone-induced hypersensitivity, the latter suggesting basopenia reflecting migration to skin // *Front Immunol*. 2022. N 13. P. 1014924. EDN: TAYEIZ doi: 10.3389/fimmu.2022.1014924
28. Grattan C.E., Dawn G., Gibbs S., Francis D.M. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: Diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33, N 3. P. 337–341. EDN: BEUGQH doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x
29. Oliver E.T., Sterba P.M., Saini S.S. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 5. P. 601–603. doi: 10.1111/all.12578
30. Kern F., Lichtenstein L.M. Defective histamine release in chronic urticaria // *J Clin Invest*. 1976. Vol. 57, N 5. P. 1369–1377. doi: 10.1172/JCI108405
31. Oda Y., Fukunaga A., Washio K., et al. Low responsiveness of basophils via FcεRI reflects disease activity in chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 8. P. 2835–2844. EDN: YNSKBK doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.020
32. Lourenco F.D., Azor M.H., Santos J.C., et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158, N 5. P. 979–986. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08499.x
33. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 734–766. EDN: NEWKMD doi: 10.1111/all.15090
34. Steinweg S.A., Gaspari A.A. Rituximab for the treatment of recalcitrant chronic autoimmune urticaria // *J Drugs Dermatol*. 2015. Vol. 14, N 12. P. 1387.
35. Chakravarty S.D., Yee A.F., Paget S.A. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 6. P. 1354–1355. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.023
36. Combalia A., Losno R.A., Prieto-González S., Mascaró J.M. Rituximab in refractory chronic spontaneous urticaria: An encouraging therapeutic approach // *Skin Pharmacol Physiol*. 2018. Vol. 31, N 4. P. 184–188. doi: 10.1159/000487402
37. Mendes-Bastos P., Brasileiro A., Kolkhir P., et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition: An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 8. P. 2355–2366. doi: 10.1111/all.15261
38. Neys S.F., Hendriks R.W., Corneth O.B. Targeting Bruton's tyrosine kinase in inflammatory and autoimmune pathologies // *Front Cell Dev Biol*. 2021. N 9. P. 668131. doi: 10.3389/fcell.2021.668131
39. Rip J., van der Ploeg E.K., Hendriks R.W., Corneth O.B. The role of Bruton's tyrosine kinase in immune cell signaling and systemic autoimmunity // *Crit Rev Immunol*. 2018. Vol. 38, N 1. P. 17–62. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025184
40. Smith C.I., Baskin B., Humire-Greiff P., et al. Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells // *J Immunol*. 1994. Vol. 152, N 2. P. 557–565.
41. Weber A.N., Bittner Z., Liu X., et al. Bruton's tyrosine kinase: An emerging key player in innate immunity // *Front Immunol*. 2017. N 8. P. 1454. doi: 10.3389/fimmu.2017.01454
42. Carnero Contentti E., Correale J. Current perspectives: Evidence to date on BTK inhibitors in the management of multiple sclerosis // *Drug Des Devel Ther*. 2022. N 16. P. 3473–3490. doi: 10.2147/DDDT.S348129
43. Zhu S., Gokhale S., Jung J., et al. Multifaceted immunomodulatory effects of the BTK inhibitors ibrutinib and acalabrutinib on different immune cell subsets-beyond B lymphocytes // *Front Cell Dev Biol*. 2021. N 9. P. 727531. EDN: MQEUSR doi: 10.3389/fcell.2021.727531
44. Alu A., Lei H., Han X., et al. BTK inhibitors in the treatment of haematological malignancies and inflammatory diseases: Mechanisms and clinical studies // *J Hematol Oncol*. 2022. Vol. 15, N 1. P. 138. EDN: JLZNYD doi: 10.1186/s13045-022-01353-w
45. Wahl M.I., Fluckiger A.C., Kato R.M., et al. Phosphorylation of two regulatory tyrosine residues in the activation of Bruton's tyrosine kinase via alternative receptors // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997. Vol. 94, N 21. P. 11526–11533. doi: 10.1073/pnas.94.21.11526
46. Turner H., Kinet J.P. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilon RI // *Nature*. 1999. Vol. 402, N 6760, Suppl. P. B24–B30. doi: 10.1038/35037021
47. Bradshaw J.M. The Src, Syk, and Tec family kinases: Distinct types of molecular switches // *Cell Signal*. 2010. Vol. 22, N 8. P. 1175–1184. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.03.001
48. Rawlings D.J., Scharenberg A.M., Park H., et al. Activation of BTK by a phosphorylation mechanism initiated by SRC family kinases // *Science*. 1996. Vol. 271, N 5250. P. 822–825. doi: 10.1126/science.271.5250.822
49. Rozkiewicz D., Hermanowicz J.M., Kwiatkowska I., et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKIs): Review of preclinical studies and evaluation of clinical trials // *Molecules*. 2023. Vol. 28, N 5. P. 2400. doi: 10.3390/molecules28052400
50. Singh P.S., Dammeijer F., Hendriks R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies // *Mol Cancer*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z
51. Satterthwaite A.B., Li Z., Witte O.N. Btk function in B cell development and response // *Semin Immunol*. 1998. Vol. 10, N 4. P. 309–316. doi: 10.1006/smim.1998.0123
52. Khan W.N., Sideras P., Rosen F.S., Alt F.W. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function

- in mice and man // *Ann NY Acad Sci.* 1995. N 764. P. 27–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb55802.x
- 53.** McDonald C., Xanthopoulos C., Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease // *Immunology.* 2021. Vol. 164, N 4. P. 722–736. doi: 10.1111/imm.13416
- 54.** Rip J., de Bruijn M.J., Appelman M.K., et al. Toll-like receptor signaling drives Btk-mediated autoimmune disease // *Front Immunol.* 2019. N 10. P. 95. doi: 10.3389/fimmu.2019.00095
- 55.** Kong W., Deng W., Sun Y., et al. Increased expression of Bruton's tyrosine kinase in peripheral blood is associated with lupus nephritis // *Clin Rheumatol.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 43–49. doi: 10.1007/s10067-017-3717-3
- 56.** Corneth O.B., Verstappen G.M., Paulissen S.M., et al. Enhanced Bruton's tyrosine kinase activity in peripheral blood B lymphocytes from patients with autoimmune disease // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69, N 6. P. 1313–1324. doi: 10.1002/art.40059
- 57.** Robak E., Robak T. Bruton's kinase inhibitors for the treatment of immunological diseases: Current status and perspectives // *J Clin Med.* 2022. Vol. 11, N 10. P. 2807. doi: 10.3390/jcm11102807
- 58.** Hantschel O., Rix U., Schmidt U., et al. The Btk tyrosine kinase is a major target of the Bcr-Abl inhibitor dasatinib // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. Vol. 104, N 33. P. 13283–13288. EDN: MMRISH doi: 10.1073/pnas.0702654104
- 59.** Kneidinger M., Schmidt U., Rix U., et al. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils // *Blood.* 2008. Vol. 111, N 6. P. 3097–3107. doi: 10.1182/blood-2007-08-104372
- 60.** Kaptein A., de Bruin G., Emmelot-van Hoek M., et al. Potency and selectivity of BTK inhibitors in clinical development for B-cell malignancies // *Blood.* 2018. Vol. 132, Suppl. 1. P. 1871. doi: 10.1182/blood-2018-99-109973
- 61.** Regan J.A., Cao Y., Dispenza M.C., et al. Ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor used for treatment of lymphoproliferative disorders, eliminates both aeroallergen skin test and basophil activation test reactivity // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, N 3. P. 875–879. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.013
- 62.** Dispenza M.C., Krier-Burris R.A., Chhiba K.D., et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition effectively protects against human IgE-mediated anaphylaxis // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130, N 9. P. 4759–4770. doi: 10.1172/JCI138448
- 63.** Ellmeier W., Abramova A., Schebesta A. Tec family kinases: Regulation of FcεRI-mediated mast-cell activation // *FEBS J.* 2011. Vol. 278, N 12. P. 1990–2000. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08073.x
- 64.** Suresh R., Dunnam C., Vaidya D., et al. The BTK inhibitor acalabrutinib reduces or eliminates clinical reactivity during oral challenge to peanut in allergic adults // *J Allergy Clin Immunol.* 2023. Vol. 151, N 2. P. AB221. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.688
- 65.** McGlashan D.J., Honigberg L.A., Smith A., et al. Inhibition of IgE-mediated secretion from human basophils with a highly selective Bruton's tyrosine kinase, Btk, inhibitor // *Int Immunopharmacol.* 2011. Vol. 11, N 4. P. 475–479. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.018
- 66.** Smiljkovic D., Blatt K., Stefanzi G., et al. BTK inhibition is a potent approach to block IgE-mediated histamine release in human basophils // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 11. P. 1666–1676. doi: 10.1111/all.13166
- 67.** Angst D., Gessier F., Janser P., et al. Discovery of LOU064 (remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase // *J Med Chem.* 2020. Vol. 63, N 10. P. 5102–5118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01916
- 68.** Pulz R., Angst D., Eichlisberger D., Cenni B. Remibrutinib, a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor, exhibits improved target selectivity and potency in vitro. EP00896. Poster presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022; Amsterdam, Netherlands, 2022.
- 69.** Mato A.R., Shah N.N., Jurczak W., et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): A phase 1/2 study // *Lancet.* 2021. Vol. 397, N 10277. P. 892–901. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5
- 70.** Bender A.T., Gardberg A., Pereira A., et al. Ability of Bruton's tyrosine kinase inhibitors to sequester Y551 and prevent phosphorylation determines potency for inhibition of Fc receptor but not B-cell receptor signalling // *Mol Pharmacol.* 2017. Vol. 91, N 3. P. 208–219. doi: 10.1124/mol.116.107037
- 71.** Crawford J.J., Johnson A.R., Misner D.L., et al. Discovery of GDC-0853: A potent, selective, and noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor in early clinical development // *J Med Chem.* 2018. Vol. 61, N 6. P. 2227–2245. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01712
- 72.** Langrish C.L., Bradshaw J.M., Francesco M.R., et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease // *J Immunol.* 2021. Vol. 206, N 7. P. 1454–1468. doi: 10.4049/jimmunol.2001130
- 73.** Kaul M., End P., Cabanski M., et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial // *Clin Transl Sci.* 2021. Vol. 14, N 5. P. 1756–1768. doi: 10.1111/cts.13005
- 74.** Herman A.E., Chinn L.W., Kotwal S.G., et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy volunteers treated with GDC-0853, a selective reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor // *Clin Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 103, N 6. P. 1020–1028. doi: 10.1002/cpt.1056
- 75.** Metz M., Sussman G., Gagnon R., et al. Fenebrutinib in H(1) antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: A randomized phase II trial // *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 11. P. 1961–1969. doi: 10.1038/s41591-021-01537-w
- 76.** Gimeno R., Ribas-Llauradó C., Pesque D., et al. Remibrutinib inhibits hives effector cells stimulated by serum from chronic urticarial patients independently of FcεR1 expression level and omalizumab clinical response // *Clin Transl Allergy.* 2023. Vol. 13, N 3. P. e12227. EDN: NRBQGZ doi: 10.1002/ctt2.12227
- 77.** Ucpinar S., Smith P.F., Long L., et al. Rilzabrutinib, a reversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor: Absorption, metabolism, excretion, and absolute bioavailability in healthy participants // *Clin Transl Sci.* 2023. Vol. 16, N 7. P. 1210–1219. doi: 10.1111/cts.13524
- 78.** Maurer M., Berger W., Giménez-Arnau A., et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol.* 2022. Vol. 150, N 6. P. 1498–1506. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.027
- 79.** Jain V., Giménez-Arnau A., Hayama K., et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks // *J Allergy Clin Immunol.* 2024. Vol. 153, N 2. P. 479–486.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.007
- 80.** Carr W., Sitz K., Jain V., et al. Remibrutinib improves chronic spontaneous urticaria in patients irrespective of CU-index: Results from phase 2b study // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022. Vol. 129, Suppl. 5. P. S11. EDN: LSUIDJ doi: 10.1016/j.anai.2022.08.537
- 81.** Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357, N 19. P. 1903–1915. doi: 10.1056/NEJMoa066092

82. Katewa A., Wang Y., Hackney J.A., et al. Btk-specific inhibition blocks pathogenic plasma cell signatures and myeloid cell-associated damage in IFN α -driven lupus nephritis // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, N 7. P. e90111. doi: 10.1172/jci.insight.90111

83. Cohen S., Tuckwell K., Katsumoto T.R., et al. Fenebrutinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, phase II trial (ANDES study) // *Arthritis Rheumatol*. 2020. Vol. 72, N 9. P. 1435–1446. EDN: XSWFJF doi: 10.1002/art.41275

84. Isenberg D., Furie R., Jones N.S., et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheumatol*. 2021. Vol. 73, N 10. P. 1835–1846. doi: 10.1002/art.41811

85. Bernstein J.A., Maurer M., Saini S.S. BTK signalling: A crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2024. Vol. 153, N 5. P. 1229–1240. EDN: HFXINM doi: 10.1016/j.jaci.2023.12.008

86. Saini S., Giménez-Arnau A., Hide M., et al. Fast symptom improvement and favorable safety profile with remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: REMIX-1/-2 studies // *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2023. Vol. 131, N 5. P. S230. doi: 10.1016/j.anai.2023.10.019

87. Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 6. P. 777–780. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x

88. Hawro T., Ohanyan T., Schoepke N., et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores // *Allergy*. 2017. Vol. 73, N 1. P. 251–255. doi: 10.1111/all.13271

89. Maas A., Hendriks R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development // *Dev Immunol*. 2001. Vol. 8, N 3–4. P. 171–181. doi: 10.1155/2001/28962

90. Nyhoff L.E., Clark E.S., Barron B.L., et al. Bruton's tyrosine kinase is not essential for B cell survival beyond early developmental stages // *J Immunol*. 2018. Vol. 200, N 7. P. 2352–2361. doi: 10.4049/jimmunol.1701489

91. Crofford L.J., Nyhoff L.E., Sheehan J.H., Kendall P.L. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy // *Expert Rev Clin Immunol*. 2016. Vol. 12, N 7. P. 763–773. doi: 10.1586/1744666X.2016.1152888

92. Nyhoff L.E., Griffith A.S., Clark E.S., et al. Btk supports autoreactive B cell development and protects against apoptosis but is expendable for antigen presentation // *J Immunol*. 2021. Vol. 207, N 12. P. 2922–2932. doi: 10.4049/jimmunol.2000558

93. Torke S., Pretzsch R., Häusler D., et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase interferes with pathogenic B-cell development in inflammatory CNS demyelinating disease // *Acta Neuropathol*. 2020. Vol. 140, N 4. P. 535–548. doi: 10.1007/s00401-020-02204-z

REFERENCES

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. EDN: YCCVNB doi: 10.1111/all.13397

2. Gonçalves M., Giménez-Arnau A., Al-Ahmad M., et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226–236. EDN: YLXKFV doi: 10.1111/bjd.19561

3. Curto-Barredo L., Archilla L.R., Vives G.R., et al. Clinical features of chronic spontaneous urticarial that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641–647. EDN: YJEFVJ doi: 10.2340/00015555-2941

4. Melé-Ninot G., Serra-Baldrich E., Curto-Barredo L., et al. Definition of recurrent chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(16):adv00267. doi: 10.2340/00015555-3633

5. Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F., et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005–2016. doi: 10.1111/all.13209

6. Popova K.Y., Zaborova V.A., Kurshev V.V., et al. Clinical predictors of antihistamine resistance in patients with chronic spontaneous urticaria. *Russ J Allergy*. 2023;20(4):402–414. EDN: DIMFTH doi: 10.36691/RJA7951

7. Guillén-Aguinaga S., Jáuregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768

8. Maurer M., Costa C., Gimenez Arnau A., et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(10):1166–1175. EDN: ZTUTPO doi: 10.1111/cea.13716

9. Kaplan A., Lebwohl M., Gimenez-Arnau A.M., et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78(2):389–401. EDN: LFRXKZ doi: 10.1111/all.15603

10. Konstantinou GN, Riedl MA, Valent P, et al. Urticaria and angioedema: Understanding complex pathomechanisms to facilitate patient communication, disease management, and future treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):94–106. EDN: YUKJKQ doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.006

11. Kolkhir P., Gimenez-Arnau A.M., Kulthanan K., et al. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z

12. Alvarado D., Maurer M., Gedrich R., et al. The anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study. *Allergy*. 2022;77(8):2393–2403. EDN: KVXABO doi: 10.1111/all.15262

13. Kolkhir P., Elieh-Ali-Komi D., Metz M., et al. Understanding human mast cells: Lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(5):294–308. EDN: OETTCH doi: 10.1038/s41577-021-00622-y

14. Asero R., Marzano A.V., Ferrucci S., et al. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2020;200(3):242–249. EDN: JEUSWQ doi: 10.1111/cei.13428

15. Xiang Y.K., Kolkhir P., Scheffel J., et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not vice versa. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(8):2417–2425.e1. EDN: XNPDRK doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.006

16. Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876–882. EDN: YFVOAX doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035

17. Cugno M., Asero R., Ferrucci S., et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73(12):2408–2411. EDN: VHAZYR doi: 10.1111/all.13587

18. Su H., Kolkhir P., Scheffel J., et al. One in five patients with chronic spontaneous urticaria has IgE to tissue transglutaminase 2. *Allergy*. 2023;78(9):2537–2539. EDN: JGBWHQ doi: 10.1111/all.15734

19. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase: A novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
20. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599–1604. doi: 10.1056/NEJM199306033282204
21. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol*. 1996;106(5):1001–1006. doi: 10.1111/1523-1747.ep12338544
22. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, et al. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020;75(12):3208–3215. EDN: KIJGPP doi: 10.1111/all.14412
23. Jang JH, Moon J, Yang EM, et al. Detection of serum IgG autoantibodies to FcεRIα by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273415. EDN: LCLZXT doi: 10.1371/journal.pone.0273415
24. Zhou B, Li J, Liu R, et al. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2022;(13):879754. EDN: VARNXX doi: 10.3389/fimmu.2022.879754
25. Borzova EY. New aspects of the pathophysiology of chronic urticaria. *Russ J Allergy*. 2012;9(5):3–9. EDN: PEIQIN doi: 10.36691/RJA671
26. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2195–2208. EDN: KYPUGA doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.033
27. Kishimoto I, Ma N, Takimoto-Ito R, et al. Decreased peripheral basophil counts in urticaria and mouse model of oxazolone-induced hypersensitivity, the latter suggesting basopenia reflecting migration to skin. *Front Immunol*. 2022;(13):1014924. EDN: TAYEIZ doi: 10.3389/fimmu.2022.1014924
28. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: Diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(3):337–341. EDN: BEUGQH doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x
29. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70(5):601–603. doi: 10.1111/all.12578
30. Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1369–1377. doi: 10.1172/JCI108405
31. Oda Y, Fukunaga A, Washio K, et al. Low responsiveness of basophils via FcεRI reflects disease activity in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2835–2844. EDN: YNSKBK doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.020
32. Lourenco FD, Azor MH, Santos JC, et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):979–986. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08499.x
33. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. EDN: NEWKMD doi: 10.1111/all.15090
34. Steinweg SA, Gaspari AA. Rituximab for the treatment of recalcitrant chronic autoimmune urticaria. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(12):1387.
35. Chakravarty SD, Yee AF, Paget SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1354–1355. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.023
36. Combalia A, Losno RA, Prieto-González S, Mascaró JM. Rituximab in refractory chronic spontaneous urticaria: An encouraging therapeutic approach. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(4):184–188. doi: 10.1159/000487402
37. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition: An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. 2022;77(8):2355–2366. doi: 10.1111/all.15261
38. Neys SF, Hendriks RW, Corneth OB. Targeting Bruton's tyrosine kinase in inflammatory and autoimmune pathologies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;(9):668131. doi: 10.3389/fcell.2021.668131
39. Rip J, van der Ploeg EK, Hendriks RW, Corneth OB. The role of Bruton's tyrosine kinase in immune cell signaling and systemic autoimmunity. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(1):17–62. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025184
40. Smith CI, Baskin B, Humire-Greif P, et al. Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells. *J Immunol*. 1994;152(2):557–565.
41. Weber AN, Bittner Z, Liu X, et al. Bruton's tyrosine kinase: An emerging key player in innate immunity. *Front Immunol*. 2017;(8):1454. doi: 10.3389/fimmu.2017.01454
42. Carnero Contentti E, Correale J. Current perspectives: Evidence to date on BTK inhibitors in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2022;(16):3473–3490. doi: 10.2147/DDDT.S348129
43. Zhu S, Gokhale S, Jung J, et al. Multifaceted immunomodulatory effects of the BTK inhibitors ibrutinib and acalabrutinib on different immune cell subsets-beyond B lymphocytes. *Front Cell Dev Biol*. 2021;(9):727531. EDN: MQEUSR doi: 10.3389/fcell.2021.727531
44. Alu A, Lei H, Han X, et al. BTK inhibitors in the treatment of haematological malignancies and inflammatory diseases: Mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):138. EDN: JLZNYD doi: 10.1186/s13045-022-01353-w
45. Wahl MI, Fluckiger AC, Kato RM, et al. Phosphorylation of two regulatory tyrosine residues in the activation of Bruton's tyrosine kinase via alternative receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(21):11526–11533. doi: 10.1073/pnas.94.21.11526
46. Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilon RI. *Nature*. 1999;402(6760, Suppl):B24–B30. doi: 10.1038/35037021
47. Bradshaw JM. The Src, Syk, and Tec family kinases: Distinct types of molecular switches. *Cell Signal*. 2010;22(8):1175–1184. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.03.001
48. Rawlings DJ, Scharenberg AM, Park H, et al. Activation of BTK by a phosphorylation mechanism initiated by SRC family kinases. *Science*. 1996;271(5250):822–825. doi: 10.1126/science.271.5250.822
49. Rozkiewicz D, Hermanowicz JM, Kwiatkowska I, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKIs): Review of preclinical studies and evaluation of clinical trials. *Molecules*. 2023;28(5):2400. doi: 10.3390/molecules28052400

50. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z
51. Satterthwaite AB, Li Z, Witte ON. Btk function in B cell development and response. *Semin Immunol*. 1998;10(4):309–316. doi: 10.1006/smim.1998.0123
52. Khan WN, Sideras P, Rosen FS, Alt FW. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function in mice and man. *Ann NY Acad Sci*. 1995;(764):27–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb55802.x
53. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology*. 2021;164(4):722–736. doi: 10.1111/imm.13416
54. Rip J, de Bruijn MJ, Appelman MK, et al. Toll-like receptor signaling drives Btk-mediated autoimmune disease. *Front Immunol*. 2019;(10):95. doi: 10.3389/fimmu.2019.00095
55. Kong W, Deng W, Sun Y, et al. Increased expression of Bruton's tyrosine kinase in peripheral blood is associated with lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):43–49. doi: 10.1007/s10067-017-3717-3
56. Corneth OB, Verstappen GM, Paulissen SM, et al. Enhanced Bruton's tyrosine kinase activity in peripheral blood B lymphocytes from patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1313–1324. doi: 10.1002/art.40059
57. Robak E, Robak T. Bruton's kinase inhibitors for the treatment of immunological diseases: Current status and perspectives. *J Clin Med*. 2022;11(10):2807. doi: 10.3390/jcm11102807
58. Hantschel O, Rix U, Schmidt U, et al. The Btk tyrosine kinase is a major target of the Bcr-Abl inhibitor dasatinib. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(33):13283–13288. EDN: MMRISH doi: 10.1073/pnas.0702654104
59. Kneidinger M, Schmidt U, Rix U, et al. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils. *Blood*. 2008;111(6):3097–3107. doi: 10.1182/blood-2007-08-104372
60. Kaptein A, de Bruin G, Emmelot-van Hoek M, et al. Potency and selectivity of BTK inhibitors in clinical development for B-cell malignancies. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):1871. doi: 10.1182/blood-2018-99-109973
61. Regan JA, Cao Y, Dispenza MC, et al. Ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor used for treatment of lymphoproliferative disorders, eliminates both aeroallergen skin test and basophil activation test reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):875–879. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.013
62. Dispenza MC, Krier-Burris RA, Chhiba KD, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition effectively protects against human IgE-mediated anaphylaxis. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4759–4770. doi: 10.1172/JCI138448
63. Ellmeier W, Abramova A, Schebesta A. Tec family kinases: Regulation of FcεRI-mediated mast-cell activation. *FEBS J*. 2011;278(12):1990–2000. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08073.x
64. Suresh R, Dunnam C, Vaidya D, et al. The BTK inhibitor acalabrutinib reduces or eliminates clinical reactivity during oral challenge to peanut in allergic adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):AB221. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.688
65. MacGlashan DJ, Honigberg LA, Smith A, et al. Inhibition of IgE-mediated secretion from human basophils with a highly selective Bruton's tyrosine kinase, Btk, inhibitor. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(4):475–479. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.018
66. Smiljkovic D, Blatt K, Stefanzi G, et al. BTK inhibition is a potent approach to block IgE-mediated histamine release in human basophils. *Allergy*. 2017;72(11):1666–1676. doi: 10.1111/all.13166
67. Angst D, Gessier F, Janser P, et al. Discovery of LOU064 (remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *J Med Chem*. 2020;63(10):5102–5118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01916
68. Pulz R, Angst D, Eichlisberger D, Cenni B. *Remibrutinib, a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor, exhibits improved target selectivity and potency in vitro*. EP00896. Poster presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022; Amsterdam, Netherlands; 2022.
69. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): A phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892–901. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5
70. Bender AT, Gardberg A, Pereira A, et al. Ability of Bruton's tyrosine kinase inhibitors to sequester Y551 and prevent phosphorylation determines potency for inhibition of Fc receptor but not B-cell receptor signaling. *Mol Pharmacol*. 2017;91(3):208–219. doi: 10.1124/mol.116.107037
71. Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: A potent, selective, and noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor in early clinical development. *J Med Chem*. 2018;61(6):2227–2245. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01712
72. Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease. *J Immunol*. 2021;206(7):1454–1468. doi: 10.4049/jimmunol.2001130
73. Kaul M, End P, Cabanski M, et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. *Clin Transl Sci*. 2021;14(5):1756–1768. doi: 10.1111/cts.13005
74. Herman AE, Chinn LW, Kotwal SG, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy volunteers treated with GDC-0853, a selective reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(6):1020–1028. doi: 10.1002/cpt.1056
75. Metz M, Sussman G, Gagnon R, et al. Fenebrutinib in H(1) antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: A randomized phase II trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1961–1969. doi: 10.1038/s41591-021-01537-w
76. Gimeno R, Ribas-Llauradó C, Pesque D, et al. Remibrutinib inhibits hives effector cells stimulated by serum from chronic urticarial patients independently of FcεR1 expression level and omalizumab clinical response. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(3):e12227. EDN: NRBQZ doi: 10.1002/ctt2.12227
77. Ucpinar S, Smith PF, Long L, et al. Rilzabrutinib, a reversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor: Absorption, metabolism, excretion, and absolute bioavailability in healthy participants. *Clin Transl Sci*. 2023;16(7):1210–1219. doi: 10.1111/cts.13524
78. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1498–1506. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.027
79. Jain V, Giménez-Arnau A, Hayama K, et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(2):479–486.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.007
80. Carr W, Sitz K, Jain V, et al. Remibrutinib improves chronic spontaneous urticaria in patients irrespective of CU-index: Results from phase 2b study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(Suppl. 5):S11. EDN: LSUIDJ doi: 10.1016/j.anai.2022.08.537

81. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1903–1915. doi: 10.1056/NEJMoa066092
82. Katewa A, Wang Y, Hackney JA, et al. Btk-specific inhibition blocks pathogenic plasma cell signatures and myeloid cell-associated damage in IFN α -driven lupus nephritis. *JCI Insight*. 2017;2(7):e90111. doi: 10.1172/jci.insight.90111
83. Cohen S, Tuckwell K, Katsumoto TR, et al. Fenebrutinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, phase II trial (ANDES study). *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1435–1446. EDN: XSWFJF doi: 10.1002/art.41275
84. Isenberg D, Furie R, Jones NS, et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1835–1846. doi: 10.1002/art.41811
85. Bernstein JA, Maurer M, Saini SS. BTK signalling: A crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(5):1229–1240. EDN: HFXINM doi: 10.1016/j.jaci.2023.12.008
86. Saini S, Giménez-Arnau A, Hide M, et al. Fast symptom improvement and favorable safety profile with remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: REMIX-1/-2 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(5):S230. doi: 10.1016/j.anai.2023.10.019
87. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777–780. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x
88. Hawro T, Ohanian T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy*. 2017;73(1):251–255. doi: 10.1111/all.13271
89. Maas A, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development. *Dev Immunol*. 2001;8(3-4):171–181. doi: 10.1155/2001/28962
90. Nyhoff LE, Clark ES, Barron BL, et al. Bruton's tyrosine kinase is not essential for B cell survival beyond early developmental stages. *J Immunol*. 2018;200(7):2352–2361. doi: 10.4049/jimmunol.1701489
91. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(7):763–773. doi: 10.1586/1744666X.2016.1152888
92. Nyhoff LE, Griffith AS, Clark ES, et al. Btk supports autoreactive B cell development and protects against apoptosis but is expendable for antigen presentation. *J Immunol*. 2021;207(12):2922–2932. doi: 10.4049/jimmunol.2000558
93. Torke S, Pretzsch R, Häusler D, et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase interferes with pathogenic B-cell development in inflammatory CNS demyelinating disease. *Acta Neuropathol*. 2020;140(4):535–548. doi: 10.1007/s00401-020-02204-z

ОБ АВТОРАХ

* **Елисютина Ольга Гурьевна**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Феденко Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

Ильина Наталья Ивановна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3556-969X;
eLibrary SPIN: 6715-5650;
e-mail: instimmun@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med);
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

Natalia I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-3556-969X;
eLibrary SPIN: 6715-5650;
e-mail: instimmun@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16923>

Роль селена в работе компонентов иммунной системы и возникновении аллергии: контент-анализ современной литературы

М.А. Шикина¹, Н.Е. Чапова¹, Д.Д. Кузнецова¹, Ю.В. Жернов^{1, 2}, А.В. Захарова¹,
М.М. Кожевникова¹, П.В. Пронина¹, К.В. Моисеев¹, Т.Р. Самигуллин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Селен является эссенциальным микроэлементом. Достаточное потребление селена необходимо для оптимального функционирования клеточных и гуморальных процессов в организме. Недостаток селена в питании не только утяжеляет течение аллергических и инфекционных заболеваний, но и повышает риск возникновения опухолевых заболеваний. Авторы исследования раскрывают данные о путях обмена селена, его роли в функционировании иммунной системы и возникновении аллергии, противоопухолевой и антиоксидантной защиты. Детально освещена роль селена в реализации противовирусной защиты организма. В условиях селенодефицита многие вирусные инфекции имеют неблагоприятный прогноз. В частности, рассматривается проблема возникновения миокардита при вирусных инфекциях, обобщены данные о патогенезе этого состояния и возможной связи с дефицитом селена.

Результаты контент-анализа демонстрируют, что селен, участвуя в синтезе селеносодержащих ферментов и селенопротеинов, обеспечивает функционирование и активность врождённого и приобретённого иммунитета, противоопухолевой и антиоксидантной защиты, которая опосредованно влияет на течение аллергических заболеваний. При селенодефиците увеличивается частота возникновения аллергий, опухолевых заболеваний и инфекций, особенно вирусного генеза.

При вирусных инфекциях от достаточного количества селена в организме зависит не только течение иммунных реакций, но и возможность усиления вирулентности возбудителя в случае селенодефицита. При тяжёлом течении заболевания к основным симптомам инфекции могут присоединиться и другие, более серьёзные проявления, как, например, миокардит. Антиоксидантные, иммуностимулирующие, противовирусные свойства селена обеспечивают его модифицирующую роль в развитии заболеваний и проценте летальных исходов. Рациональное потребление селена может иметь большое значение в профилактике, течении и определении исходов многих заболеваний, включая аллергопатологию.

Ключевые слова: селен; иммунная система; аллергия; миокардит.

Как цитировать:

Шикина М.А., Чапова Н.Е., Кузнецова Д.Д., Жернов Ю.В., Захарова А.В., Кожевникова М.М., Пронина П.В., Моисеев К.В., Самигуллин Т.Р. Роль селена в работе компонентов иммунной системы и возникновении аллергии: контент-анализ современной литературы // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 283–294. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16923>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16923>

The role of selenium in the functioning of immune system components and the incidence of allergies: a content analysis of recent literature

Mariia A. Shikina¹, Nadeghda E. Chapova¹, Daria D. Kuznetsova¹, Yury V. Zhernov^{1,2}, Anastasia V. Zakharova¹, Mariia M. Kozhevnikova¹, Polina V. Pronina¹, Kirill V. Moiseev¹, Timurbulat R. Samigullin¹

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Research Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sysina, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal medical and biological agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

Selenium is an essential trace element. Adequate intake of selenium is necessary for optimal functioning of cellular and humoral processes in the body. Lack of selenium in the diet can lead to aggravation of infectious and allergic diseases and also increase the risk of tumor formation.

This review article provides data on the metabolic pathways of selenium and its role in the immune system, as well as the occurrence of allergies and antitumor and antioxidant protection. In detail, the role of selenium is discussed in relation to the implementation of body antiviral defenses. Under conditions of selenium deficiency, numerous viral infections are linked to an unfavorable prognosis, and this article specifically considers the problem of myocarditis occurring during viral infections, summarizing data on the pathogenesis of the condition and possible connections with selenium deficiency.

The results of content analysis demonstrate that selenium, participating in the synthesis of selenium-containing enzymes and selenoproteins, ensures the functioning and activity of innate and acquired immunity, antitumour and antioxidant defence, which indirectly affects the course of allergic diseases. Selenium deficiency increases the incidence of allergies, tumours and infections, especially viral infections.

In case of viral infections, not only the course of immune reactions depends on sufficient amount of selenium in the organism, but also the possibility of increasing the virulence of the pathogen in case of selenium deficiency. In the case of a severe course of the disease, the main symptoms of infection may be joined by other, more serious manifestations, such as myocarditis. The antioxidant, immunostimulant and antiviral properties of selenium ensure its modifying role in the development of diseases and the percentage of fatalities. Rational consumption of selenium may be of great importance in the prevention, course and determination of outcomes of many diseases, including allergopathology.

Keywords: selenium; immune system; allergy; myocarditis.

To cite this article:

Shikina MA, Chapova NE, Kuznetsova DD, Zhernov YV, Zakharova AV, Kozhevnikova MM, Pronina PV, Moiseev KV, Samigullin TR. The role of selenium in the functioning of immune system components and the incidence of allergies: a content analysis of recent literature. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):283–294. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16923>

ВВЕДЕНИЕ

Ещё век назад селен (Se) считался токсичным веществом для организма человека, но в настоящее время признан эссенциальным микроэлементом, входящим в состав некоторых гормонов и ферментов [1]. Роль селена в организме активно изучается: он выполняет каталитическую, структурную и регуляторную функции, участвует в окислительно-восстановительных процессах, клеточном дыхании, обмене жиров, белков и углеводов [1, 2]. Селен нормализует обмен нуклеиновых кислот, белков и эйкозаноидов, улучшает репродуктивную функцию, регулирует функцию щитовидной и поджелудочной железы. При дефиците селена наблюдается повреждение клеточных мембран вследствие перекисного окисления липидов, обусловленного снижением активности фермента глутатионпероксидазы, в состав которой входит селен. Эти процессы и определяют главные, наиболее изученные антиоксидантные свойства микроэлемента.

В настоящее время большой интерес представляет изучение роли селена в работе иммунной системы, прежде всего в компонентах противовирусного и противоопухолевого иммунитета, а также патогенетических путях вирусных инфекций при недостатке его поступления в организм — селенодефиците.

ИСТОЧНИКИ СЕЛЕНА И НОРМЫ ЕГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

В организме человека содержится около 14 мг селена [1]. Верхний допустимый уровень потребления селена для взрослых мужчин и женщин (включая периоды беременности и лактации) составляет 255 мкг/сут [2]. Основным источником селена для организма человека являются продукты животного происхождения (морепродукты, мясо и мясные продукты), также селеном богаты яйца, молочные продукты, злаковые растения, орехи, лук, чеснок [3]. При дефиците селена в почве некоторые фермеры прибегают к использованию селеносодержащих удобрений, что способствует большему насыщению растений селеном [4].

К настоящему времени в России и странах постсоветского пространства, а также в Европе проведены мониторинговые исследования, по результатам которых обнаружен дефицит селена у населения. В ряде государств приняты законодательные меры по обогащению рациона питания селеном [5, 6]. Одно из исследований показывает, что только за последние 20–30 лет в Великобритании поступление селена с пищей сократилось на 50% [5]. В некоторых развивающихся странах процент поступления селена с пищей сократился ещё больше, так как в число факторов, определяющих содержание селена в организме, входит и широкое употребление импортных продуктов интенсивного сельскохозяйственного производства [7].

Основные запасы селена на Земле содержатся в почве. Кларк селена в почвах мира равен 0,1 ppm [1]. В рыхлых,

щелочных, хорошо аэрируемых почвах селен присутствует в форме селенатов, которые хорошо растворимы и легко усваиваются растениями. В кислых, заболоченных почвах селен находится в виде малорастворимых комплексов с железом, обладающих крайне низкой биодоступностью [1]. Так, в Российской Федерации эталоном почвы по количеству селена являются чернозёмы из заповедников Курской области, также богаты селеном некоторые земли Якутии и Республики Тыва. Селенодефицитными регионами являются Приморский край, Верхнее Поволжье, Удмуртия, Забайкалье, Читинский край, Ростовская и Иркутская области, Южный Урал, Карелия, Бурятия [1, 3]. В мире же показательными регионами по недостатку селена являются страны Центральной Африки и часть регионов Китая, в которых в разное время регистрировалась заболеваемость, ассоциированная с селенодефицитом у населения [5]. Одно из проявлений селенодефицита — дилатационная кардиомиопатия — впервые описана у жителей сельской местности округа Кешан (Китай), где в почвах был низкий уровень селена. Другой не менее известной патологией, связанной с нарушением обмена селена в организме, является болезнь Кашина–Бека — полипатогенная дегенеративная остеохондропатия, характеризующаяся некротическим изменением хондроцитов, задержкой роста организма и вторичным остеоартрозом, которая возникает преимущественно у детей в возрасте 5–15 лет. Болезнь Кашина–Бека эндемична для районов Китая, Тибета, Сибири и Северной Кореи. Нехватка селена имеется также в ряде других стран — США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Финляндии, Дании и Швеции.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА СЕЛЕНА В ОРГАНИЗМЕ

Селен поступает в организм человека в виде двух форм: в составе селеносодержащих аминокислот и неорганических соединений. Белки с селеносодержащими аминокислотами — селенометионин (SeMet) и селеноцистеин (SeCys) — подвергаются перевариванию, продукты распада которых абсорбируются в нижних отделах тонкой кишки путём активного транспорта. В свою очередь, неорганические соединения селена не требуют переваривания и абсорбируются путём простой или опосредованной через переносчики диффузии. Почти все формы селена, включая селенат, легко абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, за исключением форм селенита, биодоступность которого не превышает 60%. Для его более эффективной абсорбции требуются глутатионсодержащие соединения [8]. Дальнейшие превращения соединений селена заканчиваются образованием селенида водорода (HSe).

После всасывания в просвете желудочно-кишечного тракта различные формы селена поступают в печень по системе воротной вены: SeMet транспортируется в форме Se-альбумина, в то время как селенат и органические соединения селена могут поступать в неизменном виде.

Далее при помощи рецепторов семейства аполипопротеинов селеносодержащие соединения захватываются клетками печени путём эндоцитоза, там же происходит синтез некоторых селенопротеинов, в частности селенопротеина Р (SELENOP), который отвечает за доставку селена к тканям и его депонирование. Некоторые метаболиты селена после прохождения через печень по системному кровотоку доставляются в другие ткани и органы, где происходит синтез остальных Se-протеинов. Являясь химическим аналогом серы, селен способен заменять её в серосодержащих аминокислотах — метионине и цистеине [9]. При этом отмечается, что SeMet и SeCys биологически активнее и обладают наиболее сильным антиоксидантным и радиопротекторным эффектом [10]. При селенодефиците синтез некоторых селенопротеинов является приоритетным по сравнению с другими. Примером могут служить глутатионпероксидазы, участвующие в нейтрализации активных форм кислорода внутри клеток, в просвете кишечника, а также кровяном русле. Избыточные продукты обмена селена выводятся в виде диметилселенида при дыхании, а также селеносахаров и триметилселенида почками [8].

В организме человека описано 25 селенопротеинов, активным центром которых является селеноцистеин. Вставка селеноцистеина в селенопротеин определяется стоп-кодоном UGA в мРНК с обязательным присутствием последовательности вставки селеноцистеина (SECIS) в мРНК. SECIS состоит из структуры «стебель-петля», или «шпилька», с тремя консервативными последовательностями AUGA-(A) AA-GA. У бактерий элемент SECIS обычно расположен сразу после кодона UGA в рамке считывания селенопротеина. У архей и эукариот элемент SECIS находится в 3'-нетранслируемой области (3'UTR) мРНК и может направлять несколько кодонов UGA для кодирования остатков селеноцистеина [9].

Часть селенопротеинов является ферментами, участвующими в окислительно-восстановительных реакциях, роль же других селенопротеинов в настоящее время активно изучается, особенно при иммунных процессах.

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Роль селена в работе компонентов приобретённого иммунитета

Активность и функционирование приобретённого иммунитета зависит от уровня селена в организме. Так, высокий уровень селена в организме способствует пролиферации и дифференцировке Th1 (CD4+) клеток [11]. Другие исследования продемонстрировали положительный эффект селена на пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Th2 (CD8+) клеток. Это также подтверждается исследованием, в котором диета с высоким содержанием селена приводила к изменению баланса Th1/Th2 в сторону Th1-клеток, участвующих в противовирусном

и противоопухолевых процессах [11]. Так, добавление селена в рацион пожилых людей в Аризоне в дозе 400 мкг/день привело к увеличению общего пула Т-клеток на 27% по сравнению с плацебо [12]. Недавнее исследование с участием людей продемонстрировало функциональное влияние добавок селена на иммунную систему.

В экспериментах *in vivo* на мышах продемонстрировано, что делеция в Т-клетках участка тРНК, связанной с селеноцистеином (ген *Trsp*), приводит к снижению активации и созреванию Т-клеток, а также менее эффективному взаимодействию с В-клетками [13], обуславливая нарушение секреции антител, что отражалось в более низких уровнях сывороточного иммуноглобулина [13]. В более поздних исследованиях с участием людей показан положительный эффект добавления селена в рацион на титр антител, вырабатываемых В-клетками, после введения вакцины против дифтерии [10].

Роль селена в работе компонентов врождённого иммунитета

Широко признаётся роль селена в регуляции как врождённого, так и адаптивного иммунитета [14]. В частности, показано, что диета с достаточным уровнем селена ведёт к увеличению содержания иммунных клеток в крови при инфекциях, а также более быстрой элиминации вируса из организма. Показано, что селенодефицит при гриппоподобных состояниях повышает уровень провоспалительных цитокинов и макрофагальной инфильтрации лёгочной ткани. Напротив, адекватный уровень селена модулирует иммунный ответ, предупреждая чрезмерный иммунный ответ в заражённых тканях.

Известно, что селен вызывает фенотипическое переключение в макрофагах с обычного провоспалительного ответа (M1) на альтернативный (M2). Активация последнего фенотипа сопровождается синтезом простагландинов J2 (PG J2), участвующих в элиминации гельминтов. Известны результаты работ, в которых подтверждено положительное влияние селена и селенопротеинов на продукцию макрофагами оксида азота, их миграцию, фагоцитоз и секрецию ими цитокинов, что обусловлено участием селена в полимеризации актина [13, 15, 16]. В то же время селен защищает нейтрофилы от эндогенного окислительного стресса и увеличивает цитотоксичность NK-клеток [13].

Роль селена в патогенезе аллергических заболеваний

Уровень селеносодержащих белков в организме человека может опосредованно влиять на патогенез аллергии через образование активных форм кислорода. Так, селен-зависимая глутатионпероксидаза-1 (GPX1) нейтрализует активные формы кислорода во всех тканях, обеспечивая резистентность клеток и тканей к продуктам перекисного окисления липидов, снижает интенсивность воспалительного процесса, препятствуя таким образом развитию аллергических реакций [17].

Бронхиальная астма

В исследовании В.П. Иванова и соавт. [18] показано, что мутантный аллель *198Leu* гена *GPX1* ассоциирован у пациентов с повышенным риском развития бронхиальной астмы. Исследователи установили, что у мужчин с аллергической формой бронхиальной астмы наблюдалась высокая частота аллеля *198Leu* с пониженной функциональной активностью *GPX1*, что может приводить к недостаточному обезвреживанию накапливающихся в результате окислительного стресса гидроперекисей и других активных форм кислорода. Однако значимых различий в полиморфизме *Pro198Leu* гена *GPX1* между группами здоровых мужчин и больных неаллергической формой бронхиальной астмы, а также между группами здоровых женщин и больных различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы не наблюдалось. G. Riccioni и соавт. [19] наблюдали низкий уровень селена в крови пациентов с бронхиальной астмой. Однако крупное когортное исследование GAL2EN [20] показало, что измерение сывороточного селена в группе пациентов с бронхиальной астмой и/или зарегистрированным эпизодом бронхиальной астмы в течение последних 12 месяцев не выявило статистически значимой корреляции между уровнем селена в организме и частотой развития бронхиальной астмы. В экспериментах *in vivo* по моделированию у животных аллергического воспаления дыхательных путей самкам мышей давали добавки селена различной концентрации. Результаты показали, что при средних дозах селена активность *GPX1* выше, чем при низких. Уровни цитокинов *TNF-α*, *IL-4*, *IL-5*, *IFN-γ* и *IL-2*, клеточная инфильтрация и эозинофилия также были выше при средних дозах [21].

Применение селена, вероятно, может улучшить иммунный ответ на воспаление дыхательных путей, но необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Атопический дерматит

В метаанализе J. Lv и соавт. [22] показано, что уровни селена в плазме крови неодинаковы при разных заболеваниях кожи: более низкий уровень селена обнаружен при псориазе, обыкновенном акне, хлоракне и атопическом дерматите. В исследовании J. Miyazaki и соавт. [23] установлено, что содержание селена в плазме крови беременных женщин было обратно пропорционально развитию атопического дерматита у их детей, но не влияло на развитие бронхиальной астмы. Показано также, что использование термальной воды, богатой селеном, при атопическом дерматите оказывало противовоспалительный эффект и уменьшало симптомы заболевания [24].

Аллергический ринит

Работ по влиянию селена на развитие аллергического ринита крайне мало. Так, J. Jiang с соавт. [25] показали, что диета, включающая витамин Е и селен, уменьшает симптомы аллергического ринита, но добавление только селена было неэффективным. M. Bobrowska-Korzeniowska

с соавт. [26] изучали взаимосвязь между содержанием Se, Zn, Cu, витаминов А, Е и D в пуповинной крови и выяснили, что дисбаланс этих компонентов может приводить к развитию аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, атопический дерматит и пищевая аллергия, у детей в возрасте 7–9 лет.

Пищевая аллергия

В исследованиях В. Kalita с соавт. [27] показано, что у детей с пищевой аллергией средние концентрации селена в плазме крови ниже примерно на 20 мг/л, чем у здоровых детей. В другом исследовании у детей с IgE-зависимой и IgE-независимой пищевой аллергией были снижены концентрации селена и цинка в плазме крови, а также активность *GPX1*. Эти показатели повышались после соблюдения элиминационной диеты [28].

В польском исследовании 2017 года изучена взаимосвязь между статусом селена у беременных женщин и развитием в дальнейшем пищевой аллергии, атопического дерматита и бронхиальной астмы у их детей на первом году жизни. Отмечена положительная корреляция между уровнем селена у беременных женщин и риском развития атопического дерматита, но не пищевой аллергии и бронхиальной астмы [29]. Можно заключить, что исследований для установления причинно-следственной связи между низким уровнем селена и развитием пищевой аллергии пока недостаточно.

Роль селена в аутоиммунных процессах

Показано, что люди с дефицитом селена в организме чаще страдают аутоиммунным тиреоидитом [30]. Предположительно, это связано с тем, что селен является основным молекулярным синергистом йода, участвующим в функционировании щитовидной железы и отягчающим состояние аутоиммунного тиреоидита. Селен входит в такие важные для щитовидной железы соединения, как йодтиронин-5-дейодиназа, тироксин-редуктаза, цитолитическая глутатионпероксидаза, селенопротеин N, внеклеточная тромбоцитарная глутатионпероксидаза, фосфолипид-глутатионпероксидаза, тиоредоксин редуктаза, селенопротеин Р (табл. 1) [12, 31, 32]. Из этого следует, что недостаток селена обуславливает снижение синтеза ферментов, принимающих участие в активации и регуляции баланса тиреоидных гормонов, и добавление йода в рацион питания или лечение не компенсирует этот дефект.

Роль селена в противоопухолевом иммунитете

Ряд исследований доказывают влияние селена на патологические процессы канцерогенеза в организме человека. Так, в исследовании L.C. Clark и соавт. [33] сообщается о снижении смертности от рака у пациентов, потребляющих 200 мкг селена в сутки. В работе P.D. Whanger [34] описано 8 испытаний, посвященных влиянию добавок селена, и все они показали положительный результат. Первое интервенционное исследование в Китае показало,

Таблица 1. Участие Se-содержащих соединений в работе щитовидной железы
Table 1. Participation of Se-containing compounds in the functioning of the thyroid gland

Se-содержащее соединение	Регулируемые процессы
Йодтиронин-5-дейодиназа	Активирует процесс превращения T ₄ в T ₃
Тироксин-редуктаза	Катализирует НАФ-зависимую реакцию восстановления тироксина
Цитолитическая глутатионпероксидаза	Антиоксидантная защита клеток от негативного влияния H ₂ O ₂
Селенопротеин N	Перенос и снижение концентрации H ₂ O ₂
Внеклеточная тромбоцитарная глутатионпероксидаза	Противовоспалительное, иммуномодулирующее действие
Фосфолипид-глутатион пероксидаза	Ингибирует окисление фосфолипидов, регулирует процесс апоптоза
Тиоредоксин редуктаза	Регуляция процессов клеточной пролиферации и апоптоза, поддержание окислительно-восстановительного баланса клетки
Селенопротеин Р	Транспорт селена, антиоксидантная защита

что потребление поваренной соли, обогащённой селеном натрия, в течение 8 лет снижало заболеваемость первичным раком печени практически вдвое (27,2 против 50,4 на 100 000 населения), однако после прекращения приёма селена заболеваемость снова начала расти. В другом исследовании, проведённом в округе провинции Хэнань (Китай), включившем 3698 человек (с 1984 по 1991 год), смертность от рака пищевода в данной области была и остаётся самой высокой в мире [35]. В итальянском исследовании L. Bonelli и соавт. [36] 304 пациента получали средство Bio-Se, содержащее 200 мкг селена в виде L-селенометионина вместе с цинком и витаминами А, С и Е в течение 5 лет. Оценивалась частота аденом в толстой кишке у пациентов с аденоматозными полипами, включая ранее удалённые. Группа, принимавшая препарат, имела частоту аденом 5,6%, в то время как в группе плацебо — 11%. Исследование показало, что селен оказывает антиканцерогенное действие только в определённых концентрациях, что сложно контролировать в организме на постоянном уровне [36]. В других обсервационных исследованиях обнаружена более низкая заболеваемость и смертность от рака мочевого пузыря, желудка и предстательной железы, связанные с более высокими дозами потребления селена и его соединений [37]. Однако в бразильском исследовании показано, что повышенные дозы селена могут быть генотоксичными, даже канцерогенными [38]. Данные всех исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку имели место гетерогенность популяции и различия химических соединений селена.

Предполагаемый механизм противоопухолевого действия селена заключается в экспрессии глутатионпероксидаз 2 и 3 (GPX2 и GPX3), отвечающих за восстановление перекиси водорода в эпителии желудочно-кишечного тракта. В отличие от здоровых клеток, опухолевые клетки имеют гораздо более высокую метаболическую активность и, следовательно, производят больше активных форм кислорода. Известно, что в ткани опухоли более низкая экспрессия селенопротеинов (GPX2, GPX3, SELENOP, SELENOS), поэтому их снижение в ткани коррелирует

с увеличением размера опухоли и распространением метастазов в лимфатические узлы. GPX3 ингибирует также передачу сигналов Wnt, что было показано в клеточных линиях рака щитовидной железы человека [39].

Роль селена в противовирусном иммунитете

Противовирусный иммунитет также зависит от статуса селена в организме. В работе [32] показано, что дефицит селена у мышей, приводящий к низкой активности GPX1, вызывает мутации в РНК-вирусах и способствует появлению более вирулентных штаммов, определяющих развитие вирусного миокардита [40–42]. Проводимое в 2014–2016 годах тщательное сравнительное изучение геномов Эболы и ВИЧ-1 показало, что наряду с GPX1 в геномах этих вирусов высок также удельный вес тиоредоксинредуктазы (TrxR), гены которой перекрываются между собой. Тиоредоксинредуктаза обладает большим окислительно-восстановительным влиянием на репликационные процессы, что обуславливает крайнее истощение селена в организме при развитии этих заболеваний [5].

Изложенные сведения позволяют предложить возможный механизм поражения миокарда при сочетании вирусной инфекции и дефицита селена. Вирус, имеющий ген селенопротеинов, поражает сердечную мышцу, вызывая лизис клеток и воспаление. В условиях дефицита запасы селена в организме быстро истощаются, обуславливая нарушение синтеза эндогенных селенопротеинов, что в свою очередь приводит к хронизации воспаления и нарушению нейтрализации активных форм кислорода. Таким образом, создаются условия для развития неадекватных иммунных реакций, альтерации кардиомиоцитов и появления аутоантител.

В 1935 году в Китае в округе Кешан была описана эндемическая дилатационная кардиомиопатия, известная как болезнь Кешана. Болезнь сопровождалась развитием хронической сердечной недостаточности, отёком лёгких с последующим летальным исходом. В почве, воде, продуктах питания этих районов было установлено недостаточное содержание селена [43].

Изменение патогенности вируса у хозяина с дефицитом селена было зарегистрировано для вируса гриппа [43]. М.А. Векс и соавт. [44] провели эксперимент, в котором мышей кормили рационом либо с дефицитом, либо с адекватным содержанием селена в течение 4 недель. Затем обеим группам мышей был привит штамм гриппа A/Bangkok/1/79 (H3N2), который привёл к развитию лёгкого пневмонита у мышей с адекватным алиментарным статусом селена. Вирус был намного более вирулентным у мышей с дефицитом селена, хотя с таким же титром вируса, как у мышей с адекватным содержанием селена. Кроме того, секвенирование генов HA, NA и M вирусом, выделенных от мышей с адекватным содержанием/дефицитом селена, продемонстрировало сильное влияние статуса селена на мутацию вируса [43]. Исследование с дифференцированными эпителиальными клетками дыхательных путей человека показало, что в случае заражения вирусом гриппа дефицит селена влияет на морфологию клеток эпителия, продукцию цитокинов и процесс апоптоза. Таким образом, селенодефицит может значительно изменить восприимчивость клеток к воздействию патогена [45].

N. Abd-El Moemen с соавт. [46] обнаружили, что возникновение лихорадки Эбола тесно связано с дефицитом селена в организме человека. Штамм Заир содержит 17 UGA кодонов и несколько SECIS последовательностей в отличие от штамма Рестон, непатогенного для человека [47, 48]. Таким образом, возможно, именно селенопротеины играют роль в механизме развития лихорадки Эбола [48]. В частности, селен играет важную роль в процессе свёртывания крови, что указывает на его возможную роль в развитии геморрагического синдрома при данном заболевании [48, 49].

В другом исследовании показано, что применение селенита натрия снижает смертность в случае тяжёлого течения хантавирусной инфекции на 60% [50]. Несколько исследований показали связь между уровнем селена в плазме крови и прогрессированием инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV) [51, 52]. M.S. Khan с соавт. [51] установили, что в сыворотке крови пациентов, инфицированных HBV, содержится меньше селена, чем при отсутствии инфекции. Показано, что уровень селена не коррелирует с реактивностью на лечение интерфероном, при этом повышенная концентрация селена в плазме крови ассоциируется с низким уровнем трансаминаз, чьё высвобождение в плазме связано с повреждением гепатоцеллюлярной системы [53]. В интервенционных исследованиях добавление селена снижало частоту развития рака у пациентов с HBV-инфекцией [43].

В одном из исследований показано, что британцы, заражённые пероральным живым аттенуированным полиовирусом, с относительно низким статусом селена в организме получали добавки селена в виде селенита натрия (50 мкг и 100 мкг в день) и избавлялись от полиовируса быстрее, чем в группе плацебо [31].

Установлено, что при инфекции SARS-CoV-1 дефицит селена приводит к ослаблению активности глутатионпероксидазы и TrxR и активации нуклеокапсидного фактора (NF-κB), принимающего участие в транскрипции. Как следствие, формируется тяжёлый воспалительный процесс. Показано, что селен ингибирует синтез NF-κB белка, благодаря чему снижается рост вируса в клетках хозяина. Из-за схожести геномов SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 можно предположить, что селен аналогичным способом влияет на инфекцию COVID-19 [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участвуя в синтезе селеносодержащих ферментов и селенопротеинов, селен обеспечивает функционирование и активность врождённого и приобретённого иммунитета, противоопухолевой и антиоксидантной защиты, которая опосредованно влияет на течение аллергических заболеваний. При селенодефиците увеличивается частота возникновения аллергий, опухолевых заболеваний и инфекций, особенно вирусного генеза.

При вирусных инфекциях от достаточного количества селена в организме зависит не только течение иммунных реакций, но и возможность усиления вирулентности возбудителя в случае селенодефицита. При тяжёлом течении заболевания к основным симптомам инфекции могут присоединиться и другие, более серьёзные проявления, как, например, миокардит. Антиоксидантные, иммуностимулирующие, противовирусные свойства селена обеспечивают его модифицирующую роль в развитии заболеваний и проценте летальных исходов. Рациональное потребление селена может иметь большое значение в профилактике, течении и определении исходов многих заболеваний, включая аллергопатологию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение контент-анализа и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.А. Шикина, Н.Е. Чапова, Д.Д. Кузнецова, Ю.В. Жернов, А.В. Захарова, М.М. Кожевникова, П.В. Пронина, К.В. Моисеев, Т.Р. Самигуллин — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. M.A. Shikina, N.E. Chapova, D.D. Kuznetsova, Yu.V. Zhernov, A.V. Zakharova, M.M. Kozhevnikova, P.V. Pronina, K.V. Moiseev, T.R. Samigullin — designed the study, wrote the manuscript with input from all authors.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунов А.В., Ляпунов С.М., Окина О.И., Фронтасьева М.В. Поступление селена и йода в организм человека с различными рационами питания // *Экология человека*. 2011. № 10. С. 3–8. EDN: OHWUUB
2. Turck D., Bohn T., Castenmiller J., et al.; EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium // *EFSA J*. 2023. Vol. 21, N 1. P. e07704. EDN: TPVBAB doi: 10.2903/j.efsa.2023.7704
3. Hu W., Zhao C., Hu H., Yin S. Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 5. P. 1739. EDN: ZBRWUD doi: 10.3390/nu13051739
4. Beck M.A., Levander O.A. Effects of nutritional antioxidants and other dietary constituents on coxsackievirus-induced myocarditis // *Curr Top Microbiol Immunol*. 1997. N 223. P. 81–96. doi: 10.1007/978-3-642-60687-8_5
5. Гусейнов Т.М., Гулиева Р.Т., Яхьева Ф.Р. Биологическое значение селена и его место при РНК-вирусных заболеваниях // *Микроэлементы в медицине*. 2020. Т. 21, № 4. С. 21–31. EDN: TRLUYR doi: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-21-31
6. Adadi P., Barakova N.V., Muravyov K.Y., Krivoschapkina E.F. Designing selenium functional foods and beverages: A review // *Food Res Int*. 2019. N 120. P. 708–725. EDN: SSHCKX doi: 10.1016/j.foodres.2018.11.029
7. Гусейнов Т.М., Сафаров Н.С. Селен и некоторые вирусные заболевания // *Биомедицина (Баку)*. 2007, N 2. С. 3–7.
8. Roman M., Jitaru P., Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health // *Met Integr Biometal Sci*. 2014. Vol. 6, N 1. P. 25–54. EDN: SPAZXN doi: 10.1039/c3mt00185g
9. Гусейнов Т.М., Яхьева Ф.Р. Селен и старение, роль селена в геронтологических процессах // *Биомедицина (Баку)*. 2015. № 4.
10. Etminan M., Fitzgerald J.M., Gleave M., Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Causes Control*. 2005. Vol. 16, N 9. P. 1125–1131. EDN: SCFFHZ doi: 10.1007/s10552-005-0334-2
11. Hoffmann F.W., Hashimoto A.C., Shafer L.A., et al. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols // *J Nutr*. 2010. Vol. 140, N 6. P. 1155–1161. doi: 10.3945/jn.109.120725
12. Rayman M.P. Selenium and human health // *Lancet Lond Engl*. 2012. Vol. 379, N 9822. P. 1256–1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
13. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, selenoproteins, and immunity // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N 9. P. 1203. EDN: YKIFET doi: 10.3390/nu10091203
14. Carlson B.A., Yoo M.H., Tsuji P.A., et al. Mouse models targeting selenocysteine tRNA expression for elucidating the role of selenoproteins in health and development // *Mol Basel Switz*. 2009. Vol. 14, N 9. P. 3509–3527. doi: 10.3390/molecules14093509
15. Carlson B.A., Yoo M.H., Shirmali R.K., et al. Role of selenium-containing proteins in T cell and macrophage function // *Proc Nutr Soc*. 2010. Vol. 69, N 3. P. 300–310. doi: 10.1017/S002966511000176X
16. Safir N., Wendel A., Saile R., Chabraoui L. The effect of selenium on immune functions of J774.1 cells // *Clin Chem Lab Med*. 2003. Vol. 41, N 8. P. 1005–1011. doi: 10.1515/CCLM.2003.154
17. Zhu K., Yang S., Li T., et al. Advances in the study of the mechanism by which selenium and selenoproteins boost immunity to prevent food allergies // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 15. P. 3133. EDN: GFOWNV doi: 10.3390/nu14153133
18. Иванов В.П., Солодилова М.А., Полонииков А.В., Панфилов В.И. Ферменты антиоксидантной системы и мультифакториальные заболевания: роль гена селензависимой глутатионпероксидазы в формировании предрасположенности к аллергической форме бронхиальной астмы // *Человек и его здоровье*. 2006. № 4. P. 38–44. EDN: KUCOLH
19. Riccioni G., D'Orazio N. The role of selenium, zinc and antioxidant vitamin supplementation in the treatment of bronchial asthma: Adjuvant therapy or not? // *Expert Opin Investig Drugs*. 2005. Vol. 14, N 9. P. 1145–1155. doi: 10.1517/13543784.14.9.1145
20. Burney P., Potts J., Makowska J., et al. A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: A GAL2EN project // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 7. P. 865–871. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01716.x
21. Hoffmann P.R., Jourdan-Le Saux C., Hoffmann F.W., et al. A role for dietary selenium and selenoproteins in allergic airway inflammation // *J Immunol*. 2007. Vol. 179, N 5. P. 3258–3267. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.3258
22. Lv J., Ai P., Lei S., et al. Selenium levels and skin diseases: Systematic review and meta-analysis // *J Trace Elem Med Biol*. 2020. N 62. P. 126548. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126548
23. Miyazaki J., Ikehara S., Tanigawa K., et al. Prenatal exposure to selenium, mercury, and manganese during pregnancy and allergic diseases in early childhood: The Japan environment and children's study // *Environ Int*. 2023. Vol. 179, N 1. P. 108123. doi: 10.1016/j.envint.2023.108123
24. Baldwin H., Aguh C., Andriessen A., et al. Atopic dermatitis and the role of the skin microbiome in choosing prevention, treatment, and maintenance options // *J Drugs Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 10. P. 935–940. doi: 10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5393
25. Jiang J., Nasab M.E., Athari S.M., Athari S.S. Effects of vitamin E and selenium on allergic rhinitis and asthma pathophysiology // *Respir Physiol Neurobiol*. 2021. N 286. P. 103614. doi: 10.1016/j.resp.2020.103614
26. Bobrowska-Korzeniowska M., Jerzyńska J., Polańska K., et al. The role of antioxidants and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in the development of allergic diseases in early school-age children: Polish mother and child cohort study // *Allergy Asthma Proc*. 2020. Vol. 41, N 1. P. e19–e25. doi: 10.2500/aap.2020.41.190020

27. Kalita B., Nowak P., Slimok M., et al. [Selenium plasma concentration level in children with food allergy. (In Polish)] // *Pol Merkur Lekarski*. 2001. Vol. 10, N 60. P. 411–413.
28. Kamer B., Wąsowicz W., Pyziak K., et al. Role of selenium and zinc in the pathogenesis of food allergy in infants and young children // *Arch Med Sci*. 2012. Vol. 8, N 6. P. 1083–1088. doi: 10.5114/aoms.2012.32420
29. Podlecka D., Stelmach I., Jerzynska J., et al. Early childhood allergy symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. Vol. 118, N 5. P. 632–634. doi: 10.1016/j.anaai.2017.02.015
30. Gorini F., Sabatino L., Pingitore A., Vassalle C. Selenium: An element of life essential for thyroid function // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N 23. P. 7084. EDN: TCYLPA doi: 10.3390/molecules26237084
31. Broome C.S., McArdle F., Kyle J.A., et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status // *Am J Clin Nutr*. 2004. Vol. 80, N 1. P. 154–162. doi: 10.1093/ajcn/80.1.154
32. Beck M.A., Handy J., Levander O.A. Host nutritional status: The neglected virulence factor // *Trends Microbiol*. 2004. Vol. 1, N 9. P. 417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007
33. Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W., et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group // *JAMA*. 1996. Vol. 276, N 24. P. 1957–1963. doi: 10.1001/jama.276.24.1957
34. Whanger P.D. Selenium and its relationship to cancer: An update // *Br J Nutr*. 2004. Vol. 91, N 1. P. 11–28. doi: 10.1079/bjn20031015
35. Blot W.J., Li J.Y., Taylor P.R., et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population // *J Natl Cancer Inst*. 1993. Vol. 85, N 18. P. 1483–1492. EDN: XYQMGI doi: 10.1093/jnci/85.18.1483
36. Bonelli L., Puntoni M., Gatteschi B., et al. Antioxidant supplement and long-term reduction of recurrent adenomas of the large bowel. A double-blind randomized trial // *J Gastroenterol*. 2013. Vol. 48, N 6. P. 698–705. EDN: FABCTL doi: 10.1007/s00535-012-0691-z
37. Vinceti M., Dennert G., Crespi C.M., et al. Selenium for preventing cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 2014, N 3. P. CD005195. EDN: YDOPYL doi: 10.1002/14651858.cd005195.pub3
38. Uysal H., Agar G. Selenium protective activity against aflatoxin B1 adverse affects on *Drosophila melanogaster* // *Brazilian Arch Biol Technol*. 2005. Vol. 48, N 2. P. 227–233. doi: 10.1590/S1516-89132005000200009
39. Kipp A.P. Selenium in colorectal and differentiated thyroid cancer // *Hormones (Athens, Greece)*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 41–46. doi: 10.1007/s42000-019-00118-4
40. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome // *Blood*.

2014. Vol. 124, N 2. P. 188–195. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729
41. Komarowska I., Coe D., Wang G., et al. Hepatocyte growth factor receptor c-met instructs T cell cardiotropism and promotes T cell migration to the heart via autocrine chemokine release // *Immunity*. 2015. Vol. 42, N 6. P. 1087–1099. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.014
42. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17, N 9. P. 1463–1471. EDN: FNKKUE doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
43. Guillin O.M., Vindry C., Ohlmann T., Chavatte L. selenium, selenoproteins and viral infection // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 9. P. 2101. EDN: JTMKUE doi: 10.3390/nu11092101
44. Beck M.A., Nelson H.K., Shi Q., et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection // *FASEB J*. 2001. Vol. 15, N 8. P. 1481–1483.
45. Jaspers I., Zhang W., Brighton L.E., et al. Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza // *Free Radic Biol Med*. 2007. Vol. 42, N 12. P. 1826–1837. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017
46. Abd-El Moemen N., Menshaw A., Negida A., et al. Ebola outbreak in West Africa; Is selenium involved? // *Int J Pept Res Ther*. 2016. Vol. 22, N 1. P. 135–141. doi: 10.1007/s10989-015-9491-7
47. Tomo S., Saikiran G., Banerjee M., Paul S. Selenium to selenoproteins: Role in COVID-19 // *EXCLI J*. 2021. N 20. P. 781–791. doi: 10.17179/excli2021-3530
48. Ramanathan C.S., Taylor E.W. Computational genomic analysis of hemorrhagic fever viruses. Viral selenoproteins as a potential factor in pathogenesis // *Biol Trace Elem Res*. 1997. Vol. 56, N 1. P. 93–106. doi: 10.1007/BF02778985
49. Meydani M. Modulation of the platelet thromboxane A2 and aortic prostacyclin synthesis by dietary selenium and vitamin E // *Biol Trace Elem Res*. 1992. N 33. P. 79–86. doi: 10.1007/BF02783995
50. Hou J.C. Inhibitory effect of selenite and other antioxidants on complement-mediated tissue injury in patients with epidemic hemorrhagic fever // *Biol Trace Elem Res*. 1997. Vol. 56, N 1. P. 125–130. EDN: QIKCGA doi: 10.1007/BF02778988
51. Khan M.S., Dilawar S., Ali I., Rauf N. The possible role of selenium concentration in hepatitis B and C patients // *Saudi J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18, N 2. P. 106–110. doi: 10.4103/1319-3767.93811
52. Balamtekin N., Kurekci A.E., Atay A., et al. Plasma levels of trace elements have an implication on interferon treatment of children with chronic hepatitis B infection // *Biol Trace Elem Res*. 2010. Vol. 135, N 1. P. 153–161. EDN: ZYJBEZ doi: 10.1007/s12011-009-8507-6
53. Cheng Z., Zhi X., Sun G., et al. Sodium selenite suppresses hepatitis B virus transcription and replication in human hepatoma cell lines // *J Med Virol*. 2016. Vol. 88, N 4. P. 653–663. EDN: WQMLKN doi: 10.1002/jmv.24366

REFERENCES

1. Gorbunov AV, Lyapunov SM, Okina OI. Selenium and iodine intake by human body in different diets. *Human Ecology*. 2011;(10):3–8. EDN: OHWUUB
2. Turck D, Bohn T, Castenmiller J, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. *EFSA J*. 2023;21(1):e07704. EDN: TPVBAB doi: 10.2903/j.efsa.2023.7704
3. Hu W, Zhao C, Hu H, Yin S. Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases. *Nutrients*. 2021;13(5):1739. EDN: ZBRWUD doi: 10.3390/nu13051739

4. Beck MA, Levander OA. Effects of nutritional antioxidants and other dietary constituents on coxsackievirus-induced myocarditis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1997;(223):81–96. doi: 10.1007/978-3-642-60687-8_5
5. Guseynov TM, Guliyeva RT, Yakhyayeva FR. The biological significance of selenium and its place in RNA viral diseases. *Trace Elements Med*. 2020;21(4):21–31. EDN: TRLUYR doi: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-21-31

6. Adadi P, Barakova NV, Muravyov KY, Krivoschapkina EF. Designing selenium functional foods and beverages: A review. *Food Res Int*. 2019;(120):708–725. EDN: SSHCKX doi: 10.1016/j.foodres.2018.11.029
7. Huseynov TM, Safarov NS. Selenium and some viral infections. *Biomedicina (Baku)*. 2007;(2):3–7. (In Russ).
8. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Met Integr Biometal Sci*. 2014;6(1):25–54. EDN: SPAZXN doi: 10.1039/c3mt00185g
9. Huseynov TM, Yakhayeva FR. Selenium and aging, role of selenium in gerontological processes. *Biomedicina (Baku)*. 2015;(4):3–7. (In Russ).
10. Etminan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2005;16(9):1125–1131. EDN: SCFFHZ doi: 10.1007/s10552-005-0334-2
11. Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, et al. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr*. 2010;140(6):1155–1161. doi: 10.3945/jn.109.120725
12. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9822):1256–1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
13. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. EDN: YKIFET doi: 10.3390/nu10091203
14. Carlson BA, Yoo MH, Tsuji PA, et al. Mouse models targeting selenocysteine tRNA expression for elucidating the role of selenoproteins in health and development. *Mol Basel Switz*. 2009;14(9):3509–3527. doi: 10.3390/molecules14093509
15. Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, et al. Role of selenium-containing proteins in T cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):300–310. doi: 10.1017/S002966511000176X
16. Safir N, Wendel A, Saile R, Chabraoui L. The effect of selenium on immune functions of J774.1 cells. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(8):1005–1011. doi: 10.1515/CCLM.2003.154
17. Zhu K, Yang S, Li T, et al. Advances in the study of the mechanism by which selenium and selenoproteins boost immunity to prevent food allergies. *Nutrients*. 2022;14(15):3133. EDN: GFOWNV doi: 10.3390/nu14153133
18. Ivanov VP, Solodilova MA, Polonikov AV, Panfilov VI. Antioxidant defense enzymes and complex human diseases: the role of selenium-dependent glutathione peroxidase in predisposition to allergic variant of bronchial asthma. *Humans and their health*. 2006;(4):38–44. EDN: KUCOLH
19. Riccioni G, D'Orazio N. The role of selenium, zinc and antioxidant vitamin supplementation in the treatment of bronchial asthma: Adjuvant therapy or not? *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14(9):1145–1155. doi: 10.1517/13543784.14.9.1145
20. Burney P, Potts J, Makowska J, et al. A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: A GALZEN project. *Allergy*. 2008;63(7):865–871. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01716.x
21. Hoffmann PR, Jourdan-Le Saux C, Hoffmann FW, et al. A role for dietary selenium and selenoproteins in allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2007;179(5):3258–3267. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.3258
22. Lv J, Ai P, Lei S, et al. Selenium levels and skin diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;(62):126548. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126548
23. Miyazaki J, Ikehara S, Tanigawa K, et al. Prenatal exposure to selenium, mercury, and manganese during pregnancy and allergic diseases in early childhood: The Japan environment and children's study. *Environ. Int*. 2023;179(1):108123. doi: 10.1016/j.envint.2023.108123
24. Baldwin H, Aguh C, Andriessen A, et al. Atopic dermatitis and the role of the skin microbiome in choosing prevention, treatment, and maintenance options atopic dermatitis and the role of the skin microbiome in choosing prevention, treatment, and maintenance options. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(10):935–940. doi: 10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5393
25. Jiang J, Mehrabi Nasab E, Athari SM, Athari SS. Effects of vitamin E and selenium on allergic rhinitis and asthma pathophysiology. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;(286):103614. doi: 10.1016/j.resp.2020.103614
26. Bobrowska-Korzeniowska M, Jerzyńska J, Polańska K, et al. The role of antioxidants and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in the development of allergic diseases in early school-age children: Polish mother and child cohort study. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(1):e19–e25. doi: 10.2500/aap.2020.41.190020
27. Kalita B, Nowak P, Slimok M, et al. [Selenium plasma concentration level in children with food allergy. (In Polish)]. *Pol Merkur Lekarski*. 2001;10(60):411–413.
28. Kamer B, Wąsowicz W, Pyziak K, et al. Role of selenium and zinc in the pathogenesis of food allergy in infants and young children. *Arch Med Sci*. 2012;8(6):1083–1088. doi: 10.5114/aoms.2012.32420
29. Podlecka D, Stelmach I, Jerzynska J, et al. Early childhood allergy symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):632–634. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.015
30. Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. Selenium: An element of life essential for thyroid function. *Molecules*. 2021;26(23):7084. EDN: TCYLP A doi: 10.3390/molecules26237084
31. Broome CS, McArdle F, Kyle JA, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):154–162. doi: 10.1093/ajcn/80.1.154
32. Beck MA, Handy J, Levander OA. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol*. 2004;12(9):417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007
33. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 1996;276(24):1957–1963. doi: 10.1001/jama.276.24.1957
34. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: An update. *Br J Nutr*. 2004;91(1):11–28. doi: 10.1079/bjn20031015
35. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(18):1483–1492. EDN: XYQMGI doi: 10.1093/jnci/85.18.1483
36. Bonelli L, Puntoni M, Gatteschi B, et al. Antioxidant supplement and long-term reduction of recurrent adenomas of the large bowel. A double-blind randomized trial. *J Gastroenterol*. 2013;48(6):698–705. EDN: FABCTL doi: 10.1007/s00535-012-0691-z
37. Vinceti M, Filippini T, del Giovane C, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD005195. EDN: YDOPYL doi: 10.1002/14651858.cd005195.pub3
38. Uysal H, Agar G. Selenium protective activity against aflatoxin B1 adverse affects on *Drosophila melanogaster*. *Braz Arch Biol Technol*. 2005;48(2):227–233. doi: 10.1590/S1516-89132005000200009

39. Kipp AP. Selenium in colorectal and differentiated thyroid cancer. *Horm Athens Greece*. 2020;19(1):41–46. doi: 10.1007/s42000-019-00118-4
40. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188–195. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729
41. Komarowska I, Coe D, Wang G, et al. Hepatocyte growth factor receptor c-met instructs T cell cardiotropism and promotes T cell migration to the heart via autocrine chemokine release. *Immunity*. 2015;42(6):1087–1099. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.014
42. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. EDN: FNKKUE doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
43. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*. 2019;11(9):2101. EDN: JTMKUE doi: 10.3390/nu11092101
44. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*. 2001;15(8):1481–1483.
45. Jaspers I, Zhang W, Brighton LE, et al. Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(12):1826–1837. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017
46. Abd-El Moemen N, Menshawy A, Negida A, et al. Ebola outbreak in West Africa; Is selenium involved? *Int J Pept Res Ther*. 2016;22(1):135–141. doi: 10.1007/s10989-015-9491-7

47. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins: Role in COVID-19. *EXCLI J*. 2021;(20):781–791. doi: 10.17179/excli2021-3530
48. Ramanathan CS, Taylor EW. Computational genomic analysis of hemorrhagic fever viruses. Viral selenoproteins as a potential factor in pathogenesis. *Biol Trace Elem Res*. 1997;56(1):93–106. doi: 10.1007/BF02778985
49. Meydani M. Modulation of the platelet thromboxane A2 and aortic prostacyclin synthesis by dietary selenium and vitamin E. *Biol Trace Elem Res*. 1992;(33):79–86. doi: 10.1007/BF02783995
50. Hou JC. Inhibitory effect of selenite and other antioxidants on complement-mediated tissue injury in patients with epidemic hemorrhagic fever. *Biol Trace Elem Res*. 1997;56(1):125–130. EDN: QIKCGA doi: 10.1007/BF02778988
51. Khan MS, Dilawar S, Ali I, Rauf N. The possible role of selenium concentration in hepatitis B and C patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(2):106–110. doi: 10.4103/1319-3767.93811
52. Balamtekin N, Kurekci AE, Atay A, et al. Plasma levels of trace elements have an implication on interferon treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Biol Trace Elem Res*. 2010;135(1–3):153–161. EDN: ZYJBEZ doi: 10.1007/s12011-009-8507-6
53. Cheng Z, Zhi X, Sun G, et al. Sodium selenite suppresses hepatitis B virus transcription and replication in human hepatoma cell lines. *J Med Virol*. 2016;88(4):653–663. EDN: WQMLKN doi: 10.1002/jmv.24366

ОБ АВТОРАХ

* Шикина Мария Александровна;

адрес: Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

ORCID: 0009-0004-9212-6598;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: my.htc.10.2336@gmail.com

Чапova Надежда Евгеньевна;

ORCID: 0000-0002-7315-7784;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: Chapova_n_e@student.sechenov.ru

Кузнецова Дарья Дмитриевна;

ORCID: 0009-0004-2560-4879;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: kuznetsova_d_d@student.sechenov.ru

Жернов Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-8734-5527;

eLibrary SPIN: 4538-9397;

e-mail: zhernov@list.ru

Захарова Анастасия Владимировна;

ORCID: 0000-0002-4815-8830;

eLibrary SPIN: 5590-3335;

e-mail: zakharova_a_v_3@staff.sechenov.ru

Кожевникова Мария Михайловна;

ORCID: 0000-0003-1325-7342;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: m.kozhevnikova2708@gmail.com

Пронина Полина Вячеславовна;

ORCID: 0009-0007-6818-2516;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: polinapronina983@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Mariia A. Shikina;

address: 8-2 Trubetskaya street, 119992 Moscow, Russia;

ORCID: 0009-0004-9212-6598;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: my.htc.10.2336@gmail.com

Nadezhda E. Chapova;

ORCID: 0000-0002-7315-7784;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: Chapova_n_e@student.sechenov.ru

Daria D. Kuznetsova;

ORCID: 0009-0004-2560-4879;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: kuznetsova_d_d@student.sechenov.ru

Yury V. Zhernov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-8734-5527;

eLibrary SPIN: 4538-9397;

e-mail: zhernov@list.ru

Anastasia V. Zakharova;

ORCID: 0000-0002-4815-8830;

eLibrary SPIN: 5590-3335;

e-mail: zakharova_a_v_3@staff.sechenov.ru

Maria M. Kozhevnikova;

ORCID: 0000-0003-1325-7342;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: m.kozhevnikova2708@gmail.com

Polina V. Pronina;

ORCID: 0009-0007-6818-2516;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: polinapronina983@gmail.com

Моисеев Кирилл Витальевич;

ORCID: 0009-0005-7195-3006;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: mouse.kiril@mail.ru

Самигуллин Тимурбулат Рашитович;

ORCID: 0009-0009-5670-473X;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: timursamwork@gmail.com

Kirill V. Moiseev;

ORCID: 0009-0005-7195-3006;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: mouse.kiril@mail.ru

Timurbulat R. Samigullin;

ORCID: 0009-0009-5670-473X;

eLibrary SPIN: ;

e-mail: timursamwork@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

Иммуномодулирующее действие гемозоина *Opisthorchis felineus* и его участие в снижении аллергического воспаления через активацию инфламмасомы

А.П. Мелентьева, Т.А. Паршуткина, Л.М. Огородова, О.С. Фёдорова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Молекулы экскреторно-секреторного продукта, возникшие в результате совместной эволюции хозяина и паразита, могут подавлять иммунный ответ 2-го типа, и при этом активировать ответы 1-го и 17-го типов. Эту способность изменять иммунный ответ можно использовать для подавления воспаления при аллергических заболеваниях, в связи с чем поиск гельминтассоциированных молекул, обладающих наряду с иммуногенностью и низкой токсичностью иммуномодулирующим действием, представляется актуальной задачей.

Гемозоин — тёмно-коричневый нерастворимый биокристалл, экскреторный продукт ряда гематофаговых паразитов (*Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum* и *Opisthorchis felineus*). Данное вещество является перспективным для изучения соединением паразитарного происхождения, обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. Для формирования представления о гемозоине *Opisthorchis felineus* и его свойствах требуется тщательное изучение литературы.

В настоящем обзоре представлен анализ накопленных данных в отношении влияния трематоды *Opisthorchis felineus* на иммунную систему хозяина. Проанализированы данные об иммуномодулирующем действии гемозоина различного происхождения. Представлены современные сведения об иммунных механизмах активации инфламмасомы и возможной роли гемозоина в уменьшении аллергического воспаления посредством данного механизма.

Согласно результатам исследований, систематизированным в данной статье, экскреторно-секреторная молекула печёночной двуустки является перспективным для будущих исследований продуктом паразитарного происхождения с выраженным иммуномодулирующим действием. Экстракт *Opisthorchis felineus* увеличивает экспрессию Т-регуляторных клеток и подавляет Th2-иммунный ответ.

Гемозоин *Opisthorchis felineus*, как и гемозоин *Plasmodium falciparum*, может принимать участие в уменьшении активности аллергического воспаления через активацию инфламмасомы. Понимание того, как гемозоин взаимодействует с иммунной системой хозяина, может быть использовано для коррекции состояний, ассоциированных с Th2-поляризацией иммунного ответа, к которым в первую очередь относятся atopические заболевания.

Изучение механизмов воспаления поможет в поиске биологической мишени с целью создания вакцины для предотвращения распространённости atopических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

Ключевые слова: гельминтные инвазии; описторхоз; бронхиальная астма; цитокины; иммуномодуляция; инфламмасома; гемозоин.

Как цитировать:

Мелентьева А.П., Паршуткина Т.А., Огородова Л.М., Фёдорова О.С. Иммуномодулирующее действие гемозоина *Opisthorchis felineus* и его участие в снижении аллергического воспаления через активацию инфламмасомы // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 295–304.
DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

Immunomodulatory effect of hemozoin from *Opisthorchis felineus* and its participation in reducing allergic inflammation through activation of the inflammasome

Anastasiya P. Melenteva, Tamara A. Parshutkina, Ludmila M. Ogorodova, Olga S. Fedorova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Molecules of the excretory-secretory product arising as a result of co-evolution of a host and a parasite are able to inhibit the type 2 immune response, while activating the type 1 and the type 17 responses. The ability to alter the immune response can be used to inhibit inflammation in allergic diseases. In this regard, a search for helminth-associated molecules both with an immunomodulatory effect and immunogenicity and low toxicity is represented as a topical task.

Hemozoin being a dark brown insoluble biocrystal is an excretory product of a number of hematophagous parasites (*Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum* and *Opisthorchis felineus*). This substance as a compound of parasitic origin with explicit immunomodulatory properties has prospects for deep research.

Lots of relevant literature has been studied carefully before developing a concept about *Opisthorchis felineus* hemozoin and its unique properties.

Thus, the current review presents an analysis of the accumulated data regarding the effect of *Opisthorchis felineus* trematode on the host immune system. Also the data on the immunomodulatory effect of hemozoin of various origins is analyzed. The current knowledge on the immune mechanisms of inflammasome activation and the possible role of hemozoin in reducing allergic inflammation through this mechanism is represented in this article.

According to the systemized research results the excretory-secretory molecule of the liver fluke is a product of parasitic origin with an explicit immunomodulatory effect which is promising for prospective scientific study. *Opisthorchis felineus* extract increases the expression of T-regulatory cells and inhibits the Th2-immune response.

Hemozoin produced by *Opisthorchis felineus*, like one produced by *Plasmodium falciparum*, may be involved in reducing the activity of allergic inflammation through activation of the inflammasome. Comprehension of the mechanism of how hemozoin interacts with the host immune system can be applied for correction of conditions associated with Th2-polarization of the immune response, which primarily include atopic diseases.

Studying the mechanism of inflammation will help by the search for a biological target to create a vaccine to prevent the spread of atopic diseases, including bronchial asthma.

Keywords: helminthic invasions; opisthorchiasis; bronchial asthma; cytokines; immunomodulation; inflammasome; hemozoin.

To cite this article:

Melenteva AP, Parshutkina TA, Ogorodova LM, Fedorova OS. Immunomodulatory effect of hemozoin from *Opisthorchis felineus* and its participation in reducing allergic inflammation through activation of the inflammasome. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):295–304. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

ВВЕДЕНИЕ

Астма остаётся наиболее распространённым заболеванием во всём мире [1]. Согласно данным эпидемиологических исследований, наблюдается увеличение распространённости симптомов астмы в наиболее густонаселённых частях мира (Африка, Латинская Америка, некоторые части Азии). Ситуация усугубляется резким ростом заболеваемости аллергией в новых индустриальных странах Азии и Латинской Америки [2], что является результатом изменения тенденций рациона питания, снижения подверженности инфекциям, широкомасштабных программ дегельминтизации и массовой миграции [3].

Современные научные исследования фокусируются на иммуномодулирующем и иммунорегуляторном потенциале гельминтов и экскреторных продуктов их жизнедеятельности, имеющих потенциал для фарминдустрии [4–10]. Известно, что паразит в организме хозяина способен уклоняться от иммунного ответа, может подавлять, изменять и модифицировать текущие иммунные реакции организма хозяина, вырабатывая иммуномодулирующие вещества [4–10]. В контексте персонализированной медицины актуален поиск биологической мишени с целью создания вакцины для предотвращения распространённости атопических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

В 2015 году обнаружен экскреторный продукт *Opisthorchis felinus* — гемозоин [11]. Это биокристалл, который продуцируется гематофаговыми паразитами *Rhodnius prolixus*, *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum*, *Echinostoma trivolvis*, *Haemoproteus columbae*, *Clonorchis sinensis* [11, 12].

Доказано иммуномодулирующее действие гемозоина *P. falciparum* и его участие в активации пути инфлам-масомы. Химические свойства и инфракрасные спектры кристаллов, выделенных из *O. felinus*, идентичны гемозоину *P. falciparum* [12]. Возможно, механизмы действия на иммунную систему гемозоина малярийного плазмодия и печёночной двуустки идентичны.

ВЛИЯНИЕ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ НА АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ

Роль *O. felinus* в модификации течения воспалительных заболеваний отмечена рядом учёных [13–23].

По данным эпидемиологических исследований, инвазия *O. felinus* отрицательно коррелирует с распространённостью и тяжестью аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия) [17, 18]. Проведены единичные исследования, которые показывают, что наличие сопутствующего хронического описторхоза у пациентов с симптомами пищевой аллергии является протективным фактором в отношении повторных рецидивов атопического заболевания [20]. Хроническая инвазия *O. felinus* у больных астмой

характеризуется высокой концентрацией интерлейкина (IL) 10, трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и низким уровнем IL-4, IL-5, что сопряжено с меньшей степенью реактивности дыхательных путей [13, 14]. На фоне хронической описторхозной инвазии отмечается тенденция к лёгкому течению атопического дерматита, а применение антигельминтной терапии приводит к рецидиву симптомов болезни. Содержание CD4+CD25high Т-регуляторных клеток у больных атопическим дерматитом, сочетанным с хронической описторхозной инвазией, сопоставимо с аналогичным показателем в группе больных изолированным атопическим дерматитом, а уровень CD4+FOXP3+ статистически значимо преобладает в группе пациентов с сочетанной патологией. Дегельминтизация приводит к более выраженной экспрессии CD4+FOXP3+ и сниженной экспрессии CD4+CD25high, что свидетельствует о компенсаторном усилении активности Т-регуляторных клеток [21, 22]. При бронхиальной астме на фоне инвазии *O. felinus* наблюдается более высокий уровень CD4+CD25high и CD4+FOXP3+ регуляторных Т-клеток по сравнению с показателями, полученными при изолированной астме и в контроле, что демонстрирует модифицирующее влияние печёночной двуустки на иммунный ответ при аллергическом воспалении [21].

При астме наблюдается выраженная экспрессия молекулы CD86 на поверхности дендритных клеток по сравнению с показателями у здоровых лиц. При *in vitro* стимуляции дендритных клеток пациентов с бронхиальной астмой экстрактом *O. felinus* наблюдается сниженная экспрессия CD86 [23]. Данная молекула рассматривается как возможная фармакологическая мишень для терапии аллергических болезней [23].

Такие данные могут свидетельствовать о возможном влиянии описторхозной инвазии на активность воспаления, в частности аллергического, и требуют дальнейшего изучения.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЕМОЗОИНА

Гемозоин *P. falciparum* перспективен для изучения, поскольку обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами [15, 24–26]. Гемозоин представляет собой тёмно-коричневый нерастворимый биокристалл, который синтезируется в процессе жизнедеятельности гематофаговых паразитов для детоксикации метаболитов гема [10–12]. Образование гемозоина является основным путём детоксикации гема у малярийного паразита *P. falciparum*, а также некоторых других гематофагов, включая *R. prolixus*, *S. mansoni*, *E. trivolvis*, *H. columbae*, *C. sinensis* и *O. felinus* [11, 12, 27–30].

Гемозоин состоит из димера гема, является железопорфири-протеиноидным комплексом [10, 11]. При переваривании в процессе лизиса эритроцитов паразитами до 95% гема гемоглобина превращается в гемозоин. Такое

изменение гема является защитной реакцией паразитов от окислительного повреждения [31–33].

Для кристаллов гемозоина разного происхождения данные об иммуномодулирующем действии противоречивы. В частности, показано, что кристаллы гемозоина малярийного и синтетического происхождения обладают различными иммуномодулирующими свойствами как *in vitro*, так и *in vivo* [34–41].

Гемозоин участвует в патогенезе острого повреждения лёгких при малярии, с разрушением альвеолярного эпителия, эндотелия и ускоренным разрушением гематогазового барьера. Он запускает выработку IL-1 β моноцитами и вызывает апоптоз пневмоцитов II типа по пути CARD9 [42]. Согласно ряду исследований, поглощение гемозоина макрофагами вызывает изменение продукции цитокинов, хемокинов и эффекторных молекул, среди которых фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-12, IL-10, макрофагальный воспалительный белок (MIP)-1 α , MIP-1 β , оксид азота (NO), а также подавление продукции простагландинов PGE-2 [43–45].

При стимуляции гемозоином моноциты и макрофаги малярийного плазмодия секретируют высокие уровни IL-10, IL-1 β и TNF- α и низкие уровни IL-2, IL-12 и интерферона гамма (IFN- γ) [45–47]. *In vitro* гемозоин индуцирует снижение экспрессии IL-2 [35]. Фагоцитоз гемозоина способствует быстрому высвобождению IL-1 β *in vitro*. Он инициирует продукцию ряда цитокинов, среди которых IL-6, IL-12, IL-1 β [32, 34, 45, 48]. При внутривенном введении гемозоина *P. falciparum* мышам без малярии наблюдалось увеличение секреции IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF и TGF- β [49, 50].

Поглощение гемозоина моноцитами, макрофагами и нейтрофилами приводит к снижению экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC II), а также костимулирующих молекул CD54, CD11c, CD83, CD80, CD54, CD40, CD1a дендритными клетками [51, 52]. Напротив, по результатам другого исследования, макрофаги и миелоидные дендритные клетки, нагруженные гемозоином, демонстрируют более высокие уровни маркеров созревания дендритных клеток CD80, CD86, MHC II [53].

При изучении гемозоина *Schistosoma japonicum* выявлено, что он не оказывает влияния на развитие и активность мышиных миелоидных дендритных клеток в отличие от гемозоина *P. falciparum*, который способствует увеличению экспрессии CD40 и усиливает секрецию IL-12p40 в ответ на IFN γ /ЛПС [54].

В систематическом обзоре 2021 года проанализированы механизмы действия на иммунную систему экскреторно-секреторных продуктов различных гельминтов, в том числе гемозоина печёночной двуустки. Согласно информации, которая указана в Приложении 1, модель для гемозоина *O. felinus* так и не определена и требует дальнейшего изучения [55]. Большинство молекул гельминтов обладают иммуносупрессивными свойствами, воздействуя на Treg-клетки. Доказано, что количество Treg-клеток увеличивается при заражении гельминтами [55]. Молекулы,

полученные из гельминтов, могут регулировать фенотип и функцию дендритных клеток, поверхностные маркеры (молекулы MHC II, CD80, CD86) и цитокины (IL-12, TGF- β , IL-10) [55]. При стимуляции дендритных клеток пациентов с бронхиальной астмой гемозоином *O. felinus* наблюдались более высокие уровни IL-10 и IL-12 β [15].

Полученные данные свидетельствуют о том, что гемозоин *P. falciparum* и *O. felinus* способствует продукции IL-10, IL-1 β , IL-12 β , при этом IL-10 ассоциирован со сниженной продукцией IL-12 посредством активации макрофагов и натуральных киллеров, что приводит к уменьшению аллергического воспаления в дыхательных путях и способствует облегчению симптомов аллергической астмы [55, 56].

ИНФЛАММАСОМА (NLRP3) И АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ЛЁГКИХ

Повышенная продукция IL-1 β связана с активацией NLRP3 инфламмасомы, что является особенностью взаимодействия с иммунной системой гемозоина малярийного происхождения [34, 57].

Инфламмасома — это крупные мультипротеиновые сигнальные платформы, которые контролируют ответ иммунной системы и координируют противомикробную защиту хозяина. Они собираются паттернраспознающими рецепторами (PRR) после обнаружения патогенных микроорганизмов и сигналов опасности в цитозоле клеток хозяина, активируют воспалительные каспазы, цистеинзависимые аспаратнаправленные протеазы, которые активируют пироптоз и способствуют созреванию цитокинов IL-1 β и IL-18 [58].

Инфламмасомы — первая, неспецифическая линия защиты организма. Они быстро активируют иммунный ответ на появление антигена. Роль инфламмасомы заключается в обнаружении сигнала опасности, в качестве которого может выступать множество молекулярных структур [59].

Несмотря на расположение инфламмасом в цитозоле клеток, они способны запускать эффективный иммунный ответ против внеклеточных, вакуолярных и внутриклеточных бактерий, грибов и вирусов. Помимо этого, инфламмасомы способны активироваться вне зависимости от наличия инфекционных агентов в ответ на кристаллические вещества (кремнезём, квасцы, гемозоин), эндогенные сигналы опасности, эндогенные молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (например, аденозинтрифосфат, кристаллы мочевой кислоты, амилоид, активные формы кислорода) [55, 56]. Инфламмасома резко отличается от других механизмов активации воспаления своей уникальной возможностью распознавать широкий спектр антигенных структур в сверхмалом количестве [60].

Клиническое значение инфламмасом выходит за рамки инфекционных заболеваний, так как дисрегуляция их активности связана с многочисленными наследственными

и приобретёнными воспалительными нарушениями. Так, нарушение регуляции активации инфламмасом связано с развитием онкологических, аутоиммунных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний (атеросклероз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, рак и др.) [58].

Цистеиновая протеаза каспаза-1 (Casp-1) способствует повышению врождённого иммунитета посредством сборки провоспалительных сом NLRP3, NLRC4, AIM2 и NLRP6. Недавние исследования показали, что активация каспазы-1 воспалительной сомой NLRP3 ослабляет IL-33-зависимое аллергическое воспаление в лёгких [60–62]. Foxp3+ регуляторные Т-клетки (Treg), экспрессирующие рецептор IL-33 ST2, опосредуют восстановление тканей в ответ на высокий уровень IL-33 [63]. Изменение уровня Treg в периферической крови при астме подтверждает вклад иммуnoreгуляторных клеточных механизмов в контроль аллергической астмы [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экскреторно-секреторная молекула печёночной двуустки является перспективным для будущих исследований продуктом паразитарного происхождения с выраженным иммуномодулирующим действием. Экстракт *O. felineus* увеличивает экспрессию Т-регуляторных клеток и подавляет Th2-иммунный ответ. Проведённые исследования, систематизированные в данной статье, свидетельствуют о том, что гемозоин *O. felineus*, как и гемозоин *P. falciparum*, может принимать участие в уменьшении активности аллергического воспаления через активацию инфламмасомы. Понимание того, как гемозоин взаимодействует с иммунной системой хозяина, может быть использовано для коррекции состояний, ассоциированных с Th2-поляризацией иммунного ответа, к которым в первую очередь относятся atopические заболевания. Изучение механизмов воспаления может помочь в поиске биологической мишени с целью создания вакцины для предотвращения распространённости atopических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vasileiadou S., Ekerljung L., Bjerg A., Goksör E. Asthma increased in young adults from 2008–2016 despite stable allergic rhinitis and reduced smoking // PLoS One. 2021. Vol. 16, N 6. P. e0253322. EDN: VTRWEP doi: 10.1371/journal.pone.0253322
2. Windsor J.W., Kaplan G.G. Evolving epidemiology of IBD // Curr Gastroenterol Rep. 2019. Vol. 21, N 8. P. 40. EDN: KHUTQP doi: 10.1007/s11894-019-0705-6
3. Biagioni B., Vitiello G., Bormioli S., et al. Migrants and allergy: A new view of the atopical march // Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 51, N 3. P. 100–114. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.96
4. Khosravi M., Mirsamadi E.S., Mirjalali H., Zali M.R. Isolation and functions of extracellular vesicles derived from parasites: The promise of a new era in immunotherapy, vaccination, and diagnosis //

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Приложение 1. Классификация молекул гельминтного происхождения (адаптировано из S. Wenjie и соавт. [55]) doi: 10.36691/RJA16930-166158

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена за счёт гранта Российского научного фонда (№ 23-25-00432).

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.П. Мелентьева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Т.А. Паршуткина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Л.М. Огородова, О.С. Фёдорова — написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplement 1. Classification of molecules of helminth origin (adapted from S. Wenjie et al. [55]) doi: 10.36691/RJA16930-166158

Funding source. This article was supported by the Research Foundation Flanders (grant № 23-25-00432).

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

Authors' 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. A.P. Melentyeva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; T.A. Parshutkina — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; L.M. Ogorodova, O.S. Fedorova — writing the text and editing the article.

Int J Nanomedicine. 2020. N 15. P. 2957–2969. EDN: MJUUBP doi: 10.2147/IJN.S250993

5. Lothstein K.E., Gause W.C. Mining helminths for novel therapeutics // Trends Mol Med. 2021. Vol. 27, N 4. P. 345–364. doi: 10.1016/j.molmed.2020.12.010

6. Wenjie S., Ning X., Xuelin W., et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives // J Inflamm Res. 2022. N 15. P. 475–491. EDN: HLEQUG doi: 10.2147/JIR.S348079

7. Hendrik J.P., van der Zande., Zawistowska-Deniziak A., Guigas B. Immune regulation of metabolic homeostasis by helminths and their molecules // Trends Parasitol. 2019. Vol. 35, N 10. P. 795–808. doi: 10.1016/j.pt.2019.07.014

Приложение 1. Классификация молекул гельминтного происхождения (адаптировано из S. Wenjie и соавт. [55])
Supplement 1. Classification of molecules of helminth origin (adapted from S. Wenjie et al. [55])

Молекула	Гельминт	Источник	Иммунные клетки	Иммунный ответ	Модель
IPSE/альфа-1		<i>S. mansoni</i> eggs	Базофилы	Th2	-
Тиоредоксин пероксидаза-2		<i>T. spiralis</i>	Макрофаги → Th2	Th2	-
Омега-1		<i>S. mansoni</i> eggs	Дендритные → Th2	Th2	-
Цистатин		<i>A. viteae</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Аллергические заболевания, вызванные пылью, и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Молекулы защиты от гельминтов		<i>F. hepatica</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Модель астмы, индуцированная D. Pteropusinus
Пероксиредоксины		<i>S. mansoni</i> u	Макрофаги → Th2	Th2	-
Сериновые протеазы		<i>T. spiralis</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Цистатин		<i>T. spiralis</i>	Th2 и Treg	Ингибируют Th1-иммунный ответ	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
Гемозин		<i>O. felineus</i>	Дендритные	Иммуносупрессивный	-
Цистатин		<i>A. lumbricoides</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Аллергические заболевания, вызванные Blotiatropicis, и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Рекомбинантный Sj16		<i>S. japonicum</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
SJME1 пептид		<i>S. japonicum</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной овальбумином (OVA), и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
TGF-β миметик		<i>H. polygyrus</i>	CD4+T	Иммуносупрессивный	Отторжение аллотрансплантата и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Катепсин B1 протеаза		<i>S. mansoni</i>	Макрофаги	Ингибируют Th1-иммунный ответ	-
Цистатин		<i>S. japonicum</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
FheCL1 протеазы		<i>F. hepatica</i>	Макрофаги	Ингибируют Th1-иммунный ответ	-
Fh12		<i>F. hepatica</i>	PBMCs	Иммуносупрессивный	-
Антиген B		<i>E. granulosus</i>	Предшественники моноцитов	Иммуносупрессивный	-
Антиген B		<i>E. granulosus</i>	Дендритные	Th2	-
Противовоспалительный протеин-2		<i>A. caninum</i>	CD103 + Дендритные → Treg	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной овальбумином (OVA)

Приложение 1. Классификация молекул гельминтного происхождения (адаптировано из S. Wenje и соавт. [55]). Окончание
Supplement 1. Classification of molecules of helminth origin (adapted from S. Wenje et al. [55]). Ending

Молекула	Гельминт	Источник	Иммунные клетки	Иммунный ответ	Модель
Протеин	Цистатин	<i>B. malayi</i>	Перитонеальный макрофаг	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
	P43	<i>T. muris</i>	-	Ингибирует IL-13-зависимый иммунный ответ	-
	Sm200 и SmKI-1	<i>S. mansoni</i>	Моноциты	Иммуносупрессивный	Аллергические заболевания, вызванные Blomiatropicis
	HrBARI	<i>H. polygus</i>	ST2-экспрессирующие	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной овальбумином (OVA) и аллергенами обычного гриба <i>Alternaria</i>
	Ингибитор сериновой протеазы	<i>T. spiralis</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
	Ферментативная активность хитиназ	<i>T. suis</i>	Макрофаги	Ингибируют Th2-иммунный ответ	Модель аллергической астмы, индуцированной овальбумином (OVA)
	HrARI	<i>H. polygus</i>	Некротические	Ингибируют Th2-иммунный ответ	Модель аллергической астмы, индуцированной аллергенами обычного гриба <i>Alternaria</i>
	Лакто-N-фукопентоза III Lewisx	<i>S. mansoni</i>	Дендритные → Th2	Th2	-
Липид	Лизофосфатидил серин	<i>S. mansoni</i> eggs	Дендритные	Th2	-
РНК	miRNAs	<i>S. mansoni</i> eggs	Дендритные → Treg	Иммуносупрессивный	-
	Двухцепочечные РНК	Экзосома <i>H. polygus</i>	-	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной аллергенами обычного гриба <i>Alternaria</i>
Органические молекулы	Сукцинат	<i>S. mansoni</i> eggs	Дендритные	Th1	-
		<i>N. brasiliensis</i>	Пучковые клетки кишечника	-	-

8. Wu Z., Wang L., Tang Y., Sun X. Parasite-derived proteins for the treatment of allergies and autoimmune diseases // *Front Microbiol.* 2017. N 8. P. 2164. doi: 10.3389/fmicb.2017.02164
9. Maruszczyńska-Cheruiyot M., Szwczak L., Krawczak-Wójcik K., et al. The production of excretory-secretory molecules from *Heligmosomoides polygyrus bakeri* fourth stage larvae varies between mixed and single sex cultures // *Parasit Vectors.* 2021. Vol. 14, N 1. P. 1–10. EDN: NOZQIY doi: 10.1186/s13071-021-04613-9
10. Zakeri A., Hansen E.P., Andersen S.D., et al. Immunomodulation by helminths: Intracellular pathways and extracellular vesicles // *Front Immunol* 2018. N 9. P. 2349. doi: 10.3389/fimmu.2018.02349
11. Pershina A.G., Saltykova I.V., Ivanov V.V., et al. Hemozoin "knobs" in *O. felinus* infected liver // *Parasit Vectors.* 2015. N 8. P. 459. EDN: UZZGJT doi: 10.1186/s13071-015-1061-5
12. Lvova M., Zhukova M., Kiseleva E., et al. Hemozoin is a product of heme detoxification in the gut of the most medically important species of the family Opisthorchiidae // *Int J Parasitol.* 2016. Vol. 46, N 3. P. 147–156. doi: 10.1016/j.ijpara.2015.12.003
13. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние хронической описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при atopической бронхиальной астме у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2005. Т. 84, № 6. С. 12–17. EDN: HSTFKZ
14. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., и др. Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме // *Бюллетень сибирской медицины.* 2010. Т. 9, № 3. С. 85–90. EDN: MSMIQD doi: 10.20538/1682-0363-2010-3-85-90
15. Saltykova I.V., Ittiprasert W., Nevskaya K.V., et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felinus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients // *Front Vet Sci.* 2019. N 6. P. 332. EDN: PDCHOC doi: 10.3389/fvets.2019.00332
16. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., и др. Изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии и их взаимосвязи у населения Томской области // *Бюллетень сибирской медицины.* 2006. Т. 5, № 4. С. 48–51. EDN: HVQRGH doi: 10.20538/1682-0363-2006-4-48-51
17. Ogorodova L.M., Freidin M.B., Sazonov A.E., et al. A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchosis and their relationship in people of Tomsk Oblast // *Parasitol Res.* 2007. Vol. 101, N 4. P. 1165–1168. doi: 10.1007/s00436-007-0588-6
18. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., et al. *O. felinus* negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 7. P. 1096–1104. EDN: XMXPYP doi: 10.1111/all.13120
19. Фёдорова О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза // *Бюллетень сибирской медицины.* 2010. Т. 9, № 5. С. 102–107. EDN: MVJFYX doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
20. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Y., et al. *O. felinus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma // *Acta Trop.* 2014. N 139. P. 53–56. EDN: UEMZWL doi: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004
21. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э., и др. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень сибирской медицины.* 2011. Т. 10, № 1. С. 48–54. EDN: MKRKHY doi: 10.20538/1682-0363-2011-1-48-54
22. Гонсорунова Д.С., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., и др. Участие Т-регуляторных клеток в иммунном ответе при atopическом дерматите // *Бюллетень сибирской медицины.* 2011. Т. 10, № 4. С. 82–88. EDN: OFNNVD doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-82-88
23. Kremer E.E., Ogorodova L.M., Kirillova N.A., et al. [Immunophenotypic characteristic of dendritic cells in bronchial asthma in conditions of extract *O. felinus* in vitro. (In Russ)] // *Annals Russ Academ Med Sci.* 2013. N 5. P. 66–70. EDN: QCUWIL doi: 10.15690/vramn.v68i5.665
24. Pack A.D., Schwartzhoff P.V., Zacharias Z.R., et al. Hemozoin-mediated inflammasome activation limits long-lived anti-malarial immunity // *Cell Rep.* 2021. Vol. 36, N 8. P. 109586. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109586
25. Fontana M.F., Saphire E.O., Pepper M. Plasmodium infection disrupts the T follicular helper cell response to heterologous immunization // *Elife.* 2023. N 12. P. e83330. doi: 10.7554/eLife.83330
26. Surette F.A., Guthmiller J.J., Li L., et al. Extrafollicular CD4 T cell-derived IL-10 functions rapidly and transiently to support anti-Plasmodium humoral immunity // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17, N 2. P. e1009288. doi: 10.1371/journal.ppat.1009288
27. Chen M.M., Shi L., Sullivan D.J. Haemoproteus and schistosoma synthesize heme polymers similar to plasmodium hemozoin and beta-hematin // *Mol Biochem Parasitol.* 2001. Vol. 113, N 1. P. 1–8. doi: 10.1016/s0166-6851(00)00365-0
28. Hoang A.N., Ncokazi K.K., de Villiers K.A., et al. Crystallization of synthetic haemozoin (beta-haematin) nucleated at the surface of lipid particles // *Dalton Trans.* 2010. Vol. 39, N 5. P. 1235–1244. doi: 10.1039/b914359a
29. Coronado L.M., Nadovich C.T., Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool // *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1840, N 6. P. 2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
30. Xiao S.H., Sun J. Schistosoma hemozoin and its possible roles // *Int J Parasitol.* 2017. Vol. 47, N 4. P. 171–183. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.10.005
31. Egan T.J. Haemozoin formation // *Mol Biochem Parasitol.* 2008. Vol. 157, N 2. P. 127–136. doi: 10.1016/j.molbiopara.2007.11.005
32. Dostert C., Guarda G., Romero J.F., et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal // *PLoS One.* 2009. Vol. 4, N 8. P. e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510
33. Uraki R., Das S.C., Hatta M., et al. Hemozoin as a novel adjuvant for inactivated whole virion influenza vaccine // *Vaccine.* 2014. Vol. 32, N 41. P. 5295–5300. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.079
34. Griffith J.W., Sun T., McIntosh M.T., Bucala R. Pure hemozoin is inflammatory in vivo and activates the NALP3 inflammasome via release of uric acid // *J Immunol.* 2009. Vol. 183, N 8. P. 5208–5220. doi: 10.4049/jimmunol.0713552
35. Jaramillo M., Gowda D.C., Radzioch D., Olivier M. Hemozoin increases IFN-gamma-inducible macrophage nitric oxide generation through extracellular signal-regulated kinase- and NF-kappa B-dependent pathways // *J Immunol.* 2003. Vol. 171, N 8. P. 4243–4253. doi: 10.4049/jimmunol.171.8.4243
36. Urban B.C., Todryk S. Malaria pigment paralyzes dendritic cells // *J Biol.* 2006. Vol. 5, N 2. P. 4. doi: 10.1186/jbiol37
37. Jiang Y., Xue X., Chen X., et al. Hemozoin from *Schistosoma japonicum* does not affect murine myeloid dendritic cell function // *Parasitol Res.* 2010. Vol. 106, N 3. P. 653–659. doi: 10.1007/s00436-009-1717-1
38. Truscott M., Evans D.A., Gunn M., Hoffmann K.F. *Schistosoma mansoni* hemozoin modulates alternative activation of macrophages via specific suppression of retNla expression and secretion // *Infect Immun.* 2013. Vol. 81, N 1. P. 133–142. doi: 10.1128/IAI.00701-12

39. Lee M.S., Igari Y., Tsukui T., et al. Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, N 18. P. 2055–2061. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.064
40. Bobade D., Khandare A.V., Deval M., et al. Hemozoin-induced activation of human monocytes toward M2-like phenotype is partially reversed by antimalarial drugs-chloroquine and artemisinin // *Microbiologyopen*. 2019. Vol. 8, N 3. P. e00651. doi: 10.1002/mbo3.651
41. Maknitikul S., Luplertlop N., Chaisri U., et al. Featured article: Immunomodulatory effect of hemozoin on pneumocyte apoptosis via CARD9 pathway, a possibly retarding pulmonary resolution // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018. Vol. 243, N 5. P. 395–407. doi: 10.1177/1535370218757458
42. Keller C.C., Yamo O., Ouma C., et al. Acquisition of hemozoin by monocytes down-regulates interleukin-12 p40 (IL-12p40) transcripts and circulating IL-12p70 through an IL-10-dependent mechanism: In vivo and in vitro findings in severe malarial anemia // *Infect Immun*. 2006. Vol. 74, N 9. P. 5249–5260. doi: 10.1128/IAI.00843-06
43. Sherry B.A., Alava G., Tracey K.J., et al. Malaria-specific metabolite hemozoin mediates the release of several potent endogenous pyrogens (TNF, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta) in vitro, and altered thermoregulation in vivo // *J Inflamm*. 1995. Vol. 45, N 2. P. 85–96.
44. Ranjan R., Karpurapu M., Rani A., et al. Hemozoin regulates inos expression by modulating the transcription factor nf-kb in macrophages // *Biochem Mol Biol J*. 2016. Vol. 2, N 2. P. 10. doi: 10.21767/2471-8084.100019
45. Dostert C., Guarda G., Romero J.F., et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, N 8. P. e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510
46. Perkins D.J., Moore J.M., Otieno J., et al. In vivo acquisition of hemozoin by placental blood mononuclear cells suppresses PGE2, TNF-alpha, and IL-10 // *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. Vol. 311, N 4. P. 839–846. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.073
47. Shio M.T., Eisenbarth S.C., Savaria M., et al. Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases // *PLoS Pathog*. 2009. Vol. 5, N 8. P. e1000559. doi: 10.1371/journal.ppat.1000559
48. Saltykova I.V., Ittiprasert W., Nevskaya K.V., et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felinus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients // *Front Vet Sci*. 2019. N 6. P. 332. doi: 10.3389/fvets.2019.00332
49. Schwarzer E., Skorokhod O.A., Barrera V., Arese P. Hemozoin and the human monocyte: A brief review of their interactions // *Parassitologia*. 2008. Vol. 50, N 1-2. P. 143–145.
50. Deroost K., Tyberghein A., Lays N., et al. Hemozoin induces lung inflammation and correlates with malaria-associated acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013. Vol. 48, N 5. P. 589–600. doi: 10.1165/rcmb.2012-04500C
51. Skorokhod O.A., Alessio M., Mordmüller B., et al. Hemozoin (malarial pigment) inhibits differentiation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells: A peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated effect // *J Immunol*. 2004. Vol. 173, N 6. P. 4066–4074. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4066
52. Schwarzer E., Alessio M., Ulliers D., Arese P. Phagocytosis of the malarial pigment, hemozoin, impairs expression of major histocompatibility complex class II antigen, CD54, and CD11c in human monocytes // *Infect Immun*. 1998. Vol. 66, N 4. P. 1601–1606. doi: 10.1128/IAI.66.4.1601-1606.1998
53. Waseem S., Ur-Rehman K., Kumar R., Mahmood T. Hemozoin enhances maturation of murine bone marrow derived macrophages and myeloid dendritic cells // *Iran J Immunol*. 2016. Vol. 13, N 1. P. 1–8.
54. Cambos M., Bazinet S., Abed E., et al. The IL-12p70/IL-10 interplay is differentially regulated by free heme and hemozoin in murine bone-marrow-derived macrophages // *Int J Parasitol*. 2010. Vol. 40, N 9. P. 1003–1012. doi: 10.1016/j.ijpara.2010.02.007
55. Shi W., Xu N., Wang X., et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives // *J Inflamm Res*. 2022. N 15. P. 475–491. doi: 10.2147/JIR.S348079
56. Liu J.Y., Li L.Y., Yang X.Z., et al. Adoptive transfer of dendritic cells isolated from helminth-infected mice enhanced T regulatory cell responses in airway allergic inflammation // *Parasite Immunol*. 2011. N 33. P. 525–534. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01308.x
57. Coronado L.M., Nadovich C.T., Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool // *Biochim Biophys Acta*. 2014. Vol. 1840, N 6. P. 2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
58. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling // *Nat Rev Immunol*. 2016. Vol. 16, N 7. P. 407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58
59. Toldo S., Mauro A.G., Cutter Z., Abbate A. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018. Vol. 315, N 6. P. H1553–H1568. doi: 10.1152/ajpheart.00158.2018
60. De Queiroz G.A., da Silva R.R., de Pires A.O., et al. New variants in NLRP3 inflammasome genes increase risk for asthma and blomia tropicalis-induced allergy in a Brazilian population // *Cytokine X*. 2020. Vol. 2, N 3. P. 100032. doi: 10.1016/j.cytox.2020.100032
61. Madouri F., Guillou N., Fauconnier L., et al. Caspase-1 activation by NLRP3 inflammasome dampens IL-33-dependent house dust mite-induced allergic lung inflammation // *J Mol Cell Biol*. 2015. Vol. 7, N 4. P. 351–365. doi: 10.1093/jmcb/mjv012
62. Préfontaine D., Lajoie-Kadoch S., Foley S., et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: Evidence of expression by airway smooth muscle cells // *J Immunol*. 2009. Vol. 183, N 8. P. 5094–5103. doi: 10.4049/jimmunol.0802387
63. Faustino L.D., Griffith J.W., Rahimi R.A., et al. Luster interleukin-33 activates regulatory T cells to suppress innate $\gamma\delta$ T cell responses in the lung // *Nat Immunol*. 2020. Vol. 21, N 11. P. 1371–1383. doi: 10.1038/s41590-020-0785-3

REFERENCES

1. Vasileiadou S, Ekerljung L, Bjerg A, Goksör E. Asthma increased in young adults from 2008–2016 despite stable allergic rhinitis and reduced smoking. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253322. EDN: VTRWEP doi: 10.1371/journal.pone.0253322
2. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. EDN: KHUTQP doi: 10.1007/s11894-019-0705-6
3. Biagioni B, Vitiello G, Bormioli S, et al. Migrants and allergy: A new view of the atopic march. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(3):100–114. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.96
4. Khosravi M, Mirsamadi ES, Mirjalali H, Zali MR. Isolation and functions of extracellular vesicles derived from parasites: The promise of a new era in immunotherapy, vaccination, and diagnosis. *Int J Nanomedicine*. 2020;(15):2957–2969. EDN: MJUUBP doi: 10.2147/IJN.S250993
5. Lothstein KE, Gause WC. Mining helminths for novel therapeutics. *Trends Mol Med*. 2021;27(4):345–364. doi: 10.1016/j.molmed.2020.12.010
6. Wenjie S, Ning X, Xuelin W, et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives. *J Inflamm Res*. 2022;(15):475–491. EDN: HLEQUG doi: 10.2147/JIR.S348079
7. Hendrik JP, van der Zande, Zawistowska-Deniziak A, Guigas B. Immune regulation of metabolic homeostasis by helminths and their molecules. *Trends Parasitol*. 2019;35(10):795–808. doi: 10.1016/j.pt.2019.07.014
8. Wu Z, Wang L, Tang Y, Sun X. Parasite-derived proteins for the treatment of allergies and autoimmune diseases. *Front Microbiol*. 2017;(8):2164. doi: 10.3389/fmicb.2017.02164
9. Maruszewska-Cheruiyot M, Szewczak L, Krawczak-Wójcik K, et al. The production of excretory-secretory molecules from *Heligmosomoides polygyrus bakeri* fourth stage larvae varies between mixed and single sex cultures. *Parasit Vectors*. 2021;14(1):1–10. EDN: NOZQIY doi: 10.1186/s13071-021-04613-9
10. Zakeri A, Hansen EP, Andersen SD, et al. Immunomodulation by helminths: Intracellular pathways and extracellular vesicles. *Front Immunol*. 2018;(9):2349. doi: 10.3389/fimmu.2018.02349
11. Pershina AG, Saltykova IV, Ivanov VV, et al. Hemozoin "knobs" in *O. felineus* infected liver. *Parasit Vectors*. 2015;(8):459. EDN: UZZGJT doi: 10.1186/s13071-015-1061-5
12. Lvova M, Zhukova M, Kiseleva E, et al. Hemozoin is a product of heme detoxification in the gut of the most medically important species of the family Opisthorchiidae. *Int J Parasitol*. 2016;46(3):147–156. doi: 10.1016/j.ijpara.2015.12.003
13. Evdokimova TA, Ogorodova LM. Influence of chronic opisthorchis invasion upon immune response and clinical presentations of pediatric bronchial asthma. *Pediatrics: zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2005;84(6):12–17. EDN: HSTFKZ
14. Ogorodova LM, Freidin MB, Sazonov AE, et al. Opisthorchis felinus invasion influence on immunity in bronchial asthma. *Bulletin Siberian Med*. 2010;9(3):85–90. EDN: MSMIQD doi: 10.20538/1682-0363-2010-3-85-90.
15. Saltykova IV, Ittiprasert W, Nevskaya KV, et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felineus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients. *Front Vet Sci*. 2019;(6):332. EDN: PDCHOC doi: 10.3389/fvets.2019.00332
16. Ogorodova LM, Freidin MB, Sazonov AE, et al. Study of occurrence and correlation between allergic diseases and opisthorchiasis in the population of the Tomsk Region. *Bulletin Siberian Med*. 2006;5(4):48–51. EDN: HVQRGH doi: 10.20538/1682-0363-2006-4-48-51
17. Ogorodova LM, Freidin MB, Sazonov AE, et al. A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchosis and their relationship in people of Tomsk Oblast. *Parasitol Res*. 2007;101(4):1165–1168. doi: 10.1007/s00436-007-0588-6
18. Fedorova OS, Janse JJ, Ogorodova LM, et al. *O. felineus* negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy*. 2017;72(7):1096–1104. EDN: XMXYPY doi: 10.1111/all.13120
19. Fyodorova OS. Food allergy prevalence in children of opisthorchiasis world region. *Bulletin Siberian Med*. 2010;9(5):102–107. EDN: MVJFYX doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
20. Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY, et al. *O. felineus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Trop*. 2014;(139):53–56. EDN: UEMZWL doi: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004
21. Kirillova NA, Deyev IA, Kremer YE, et al. T-regulatory cells subpopulation in bronchial asthma and heterogeneous phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Siberian Med*. 2011;10(1):48–54. EDN: MKRKHY doi: 10.20538/1682-0363-2011-1-48-54
22. Gonsorunova DS, Ogorodova LM, Fyodorova OS, et al. T-regulatory cells in atopic dermatitis immune response. *Bulletin Siberian Med*. 2011;10(4):82–88. EDN: OFNNVD doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-82-88
23. Kremer EE, Ogorodova LM, Kirillova NA, et al. [Immunophenotypic characteristic of dendritic cells in bronchial asthma in conditions of extract *O. felineus* in vitro. (In Russ)]. *Annals Russ Academ Med Sci*. 2013;(5):66–70. EDN: QCUWIL doi: 10.15690/vramn.v68i5.665
24. Pack AD, Schwartzhoff PV, Zacharias ZR, et al. Hemozoin-mediated inflammasome activation limits long-lived anti-malarial immunity. *Cell Rep*. 2021;36(8):109586. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109586
25. Fontana MF, Saphire EO, Pepper M. Plasmodium infection disrupts the T follicular helper cell response to heterologous immunization. *Elife*. 2023(12):e83330. doi: 10.7554/eLife.83330
26. Surette FA, Guthmiller JJ, Li L, et al. Extrafollicular CD4 T cell-derived IL-10 functions rapidly and transiently to support anti-Plasmodium humoral immunity. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009288. doi: 10.1371/journal.ppat.1009288
27. Chen MM, Shi L, Sullivan DJ. Haemoproteus and schistosoma synthesize heme polymers similar to plasmodium hemozoin and beta-hematin. *Mol Biochem Parasitol*. 2001;113(1):1–8. doi: 10.1016/s0166-6851(00)00365-0
28. Hoang AN, Ncokazi KK, de Villiers KA, et al. Crystallization of synthetic haemozoin (beta-haematin) nucleated at the surface of lipid particles. *Dalton Trans*. 2010;39(5):1235–1244. doi: 10.1039/b914359a
29. Coronado LM, Nadovich CT, Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(6):2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
30. Xiao SH, Sun J. Schistosoma hemozoin and its possible roles. *Int J Parasitol*. 2017;47(4):171–183. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.10.005
31. Egan TJ. Haemozoin formation. *Mol Biochem Parasitol*. 2008;157(2):127–36. doi: 10.1016/j.molbiopara.2007.11.005
32. Dostert C, Guarda G, Romero JF, et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. *PLoS One*. 2009;4(8):e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510

33. Uraki R, Das SC, Hatta M, et al. Hemozoin as a novel adjuvant for inactivated whole virion influenza vaccine. *Vaccine*. 2014;32(41):5295–5300. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.079
34. Griffith JW, Sun T, McIntosh MT, Bucala R. Pure Hemozoin is inflammatory in vivo and activates the NALP3 inflammasome via release of uric acid. *J Immunol*. 2009;183(8):5208–5220. doi: 10.4049/jimmunol.0713552
35. Jaramillo M, Gowda DC, Radzioch D, Olivier M. Hemozoin increases IFN-gamma-inducible macrophage nitric oxide generation through extracellular signal-regulated kinase- and NF-kappa B-dependent pathways. *J Immunol*. 2003;171(8):4243–4253. doi: 10.4049/jimmunol.171.8.4243
36. Urban BC, Todryk S. Malaria pigment paralyzes dendritic cells. *J Biol*. 2006;5(2):4. doi: 10.1186/jbiol37
37. Jiang Y, Xue X, Chen X, et al. Hemozoin from *Schistosoma japonicum* does not affect murine myeloid dendritic cell function. *Parasitol Res*. 2010;106(3):653–659. doi: 10.1007/s00436-009-1717-1
38. Truscott M, Evans DA, Gunn M, Hoffmann KF. *Schistosoma mansoni* hemozoin modulates alternative activation of macrophages via specific suppression of retNla expression and secretion. *Infect Immun*. 2013;81(1):133–142. doi: 10.1128/IAI.00701-12
39. Lee MS, Igari Y, Tsukui T, et al. Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation. *Vaccine*. 2016;34(18):2055–2061. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.064
40. Bobade D, Khandare AV, Deval M, et al. Hemozoin-induced activation of human monocytes toward M2-like phenotype is partially reversed by antimalarial drugs-chloroquine and artemisinin. *Microbiologyopen*. 2019;8(3):e00651. doi: 10.1002/mbo3.651.
41. Maknitikul S, Luplertlop N, Chaisri U, et al. Featured article: Immunomodulatory effect of hemozoin on pneumocyte apoptosis via CARD9 pathway, a possibly retarding pulmonary resolution. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(5):395–407. doi: 10.1177/1535370218757458
42. Keller CC, Yamo O, Ouma C, et al. Acquisition of hemozoin by monocytes down-regulates interleukin-12 p40 (IL-12p40) transcripts and circulating IL-12p70 through an IL-10-dependent mechanism: In vivo and in vitro findings in severe malarial anemia. *Infect Immun*. 2006;74(9):5249–5260. doi: 10.1128/IAI.00843-06
43. Sherry BA, Alava G, Tracey KJ, et al. Malaria-specific metabolite hemozoin mediates the release of several potent endogenous pyrogens (TNF, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta) in vitro, and altered thermoregulation in vivo. *J Inflamm*. 1995;45(2):85–96.
44. Ranjan R, Karpurapu M, Rani A, et al. Hemozoin regulates inos expression by modulating the transcription factor NF-KB in macrophages. *Biochem Mol Biol J*. 2016;2(2):10. doi: 10.21767/2471-8084.100019
45. Dostert C, Guarda G, Romero JF, et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. *PLoS One*. 2009;4(8):e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510
46. Perkins DJ, Moore JM, Otieno J, et al. In vivo acquisition of hemozoin by placental blood mononuclear cells suppresses PGE2, TNF-alpha, and IL-10. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311(4):839–846. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.073
47. Shio MT, Eisenbarth SC, Savaria M, et al. Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases. *PLoS Pathog*. 2009;5(8):e1000559. doi: 10.1371/journal.ppat.1000559
48. Saltykova IV, Ittiprasert W, Nevskaya KV, et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felinus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients. *Front Vet Sci*. 2019;6:332. doi: 10.3389/fvets.2019.00332
49. Schwarzer E, Skorokhod OA, Barrera V, Arese P. Hemozoin and the human monocyte: A brief review of their interactions. *Parassitologia*. 2008;50(1-2):143–145.
50. Deroost K, Tyberghein A, Lays N, et al. Hemozoin induces lung inflammation and correlates with malaria-associated acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(5):589–600. doi: 10.1165/rcmb.2012-04500C
51. Skorokhod OA, Alessio M, Mordmüller B, et al. Hemozoin (malarial pigment) inhibits differentiation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells: A peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated effect. *J Immunol*. 2004;173(6):4066–4074. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4066
52. Schwarzer E, Alessio M, Ulliers D, Arese P. Phagocytosis of the malarial pigment, hemozoin, impairs expression of major histocompatibility complex class II antigen, CD54, and CD11c in human monocytes. *Infect Immun*. 1998;66(4):1601–1606. doi: 10.1128/IAI.66.4.1601-1606.1998
53. Waseem S, Ur-Rehman K, Kumar R, Mahmood T. Hemozoin enhances maturation of murine bone marrow derived macrophages and myeloid dendritic cells. *Iran J Immunol*. 2016;13(1):1–8.
54. Cambos M, Bazinet S, Abed E, et al. The IL-12p70/IL-10 interplay is differentially regulated by free heme and hemozoin in murine bone-marrow-derived macrophages. *Int J Parasitol*. 2010;40(9):1003–1012. doi: 10.1016/j.ijpara.2010.02.007
55. Shi W, Xu N, Wang X, et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives. *J Inflamm Res*. 2022;(15):475–491. doi: 10.2147/JIR.S348079
56. Liu JY, Li LY, Yang XZ, et al. Adoptive transfer of dendritic cells isolated from helminth-infected mice enhanced T regulatory cell responses in airway allergic inflammation. *Parasite Immunol*. 2011;(33):525–534. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01308.x
57. Coronado LM, Nadovich CT, Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(6):2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
58. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58
59. Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, Abbate A. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(6):H1553–H1568. doi: 10.1152/ajpheart.00158.2018
60. De Queiroz GA, da Silva RR, de Pires AO, et al. New variants in NLRP3 inflammasome genes increase risk for asthma and *Blomia tropicalis*-induced allergy in a Brazilian population. *Cytokine X*. 2020;2(3):100032. doi: 10.1016/j.cytox.2020.100032
61. Madouri F, Guillou N, Fauconnier L, et al. Caspase-1 activation by NLRP3 inflammasome dampens IL-33-dependent house dust mite-induced allergic lung inflammation. *J Mol Cell Biol*. 2015;7(4):351–365. doi: 10.1093/jmcb/mjv012
62. Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: Evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol*. 2009;183(8):5094–5103. doi: 10.4049/jimmunol.0802387
63. Faustino LD, Griffith JW, Rahimi RA, et al. Luster interleukin-33 activates regulatory T cells to suppress innate $\gamma\delta$ T cell responses in the lung. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1371–1383. doi: 10.1038/s41590-020-0785-3

ОБ АВТОРАХ

*** Мелентьева Анастасия Павловна;**

адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;

ORCID: 0009-0009-5600-5760;

e-mail: anastasiaymelenteva@gmail.com

Паршуткина Тамара Андреевна;

ORCID: 0009-0008-3948-3608;

e-mail: tamara.parshutkina@gmail.com

Огородова Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор,
член-корр. РАН;

ORCID: 0000-0002-2962-1076;

e-mail: edu@tomsk.gov.ru

Фёдорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-7130-9609;

eLibrary SPIN: 5285-4593;

e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Anastasiay P. Melenteva;**

address: 2 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, Russia;

ORCID: 0009-0009-5600-5760;

e-mail: anastasiaymelenteva@gmail.com

Tamara A. Parshutkina;

ORCID: 0009-0008-3948-3608;

e-mail: tamara.parshutkina@gmail.com

Ludmila M. Ogorodova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0002-2962-1076;

e-mail: edu@tomsk.gov.ru

Olga S. Fedorova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-7130-9609;

eLibrary SPIN: 5285-4593;

e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16947>

Активированный цинк пиритион в наружной терапии атопического дерматита.

Клинические случаи

А.О. Литовкина^{1, 2}, Е.В. Смольников^{1, 2, 3}, О.Г. Елисютин^{1, 2}, Е.С. Феденко¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;³ Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, в основе которого лежат нарушение эпидермального барьера и Т2-воспаление. Характеризуется высокой распространённостью, особенно среди детей. Атопический дерматит рассматривается многими авторами как первая ступень атопического марша (системное заболевание, имеющее тесную взаимосвязь с развитием других Т2-заболеваний, таких как пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма), и в большинстве случаев манифестирует на первом году жизни.

Терапия пациентов с атопическим дерматитом направлена на облегчение зуда, улучшение барьерной функции кожи, уменьшение воспаления, профилактику инфицирования кожи и обострений. Эффективность лечения заключается не только в улучшении симптомов и качества жизни больных атопическим дерматитом, но и в предотвращении развития у них хронических или тяжёлых симптомов. Препаратами первой линии терапии атопического дерматита являются топические средства — глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина. В последние годы широко используются современные системные противовоспалительные средства, такие как моноклональные антитела, ингибиторы янускиназ. Современные топические глюкокортикоиды, в том числе комбинированные, обладают доказанным высоким профилем безопасности, вместе с тем доступные данные о нежелательных явлениях, связанных с их применением, формируют у пациентов и их родителей негативное, фобическое отношение к лечению этими препаратами.

Безопасным, высокоэффективным средством, обладающим противовоспалительным, противогрибковым и антибактериальным действием, является активированный цинк пиритион.

В статье представлены два клинических случая среднетяжёлого и тяжёлого течения атопического дерматита у детей, продемонстрирована эффективность применения в комплексной терапии препаратов активированного цинка пиритиона.

Ключевые слова: атопический дерматит; наружная терапия; топические противовоспалительные средства; активированный цинк пиритион.

Как цитировать:

Литовкина А.О., Смольников Е.В., Елисютин О.Г., Феденко Е.С. Активированный цинк пиритион в наружной терапии атопического дерматита. Клинические случаи // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 305–312. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16947>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16947>

Activated zinc pyrithione in topical treatment of atopic dermatitis: a case report

Alla O. Litovkina^{1, 2}, Eugeny V. Smolnikov^{1, 2, 3}, Olga G. Elisyutina^{1, 2}, Elena S. Fedenko¹

¹ National Research Center-Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a systemic multifactorial genetically determined inflammatory skin condition characterized by an impairment of the epidermal barrier and Type 2 inflammation. Atopic dermatitis is highly prevalent, especially among children. Many authors consider atopic dermatitis as the initial stage of the atopic march, which typically manifests in the first year of life. Topical agents such as topical glucocorticosteroids and topical calcineurin inhibitors are the first-line treatments for atopic dermatitis. In recent years, there has been an increasing use of modern systemic anti-inflammatory agents, such as monoclonal antibodies and Janus kinase inhibitors.

Therapy of patients with atopic dermatitis is aimed at relieving itching, improving skin barrier function, reducing inflammation, preventing skin infection and exacerbations. The effectiveness of treatment lies not only in improving the symptoms and quality of life of patients with atopic dermatitis, but also in preventing them from developing chronic or severe symptoms.

Modern topical glucocorticosteroids and their combinations, have a proven high safety profile. However, available data on adverse events associated with their use often lead patients and their parents to develop a negative, phobic attitude towards treatment with these drugs. Zinc pyrithione, an activated form of zinc, is a safe and highly effective medication with anti-inflammatory, antifungal, and antibacterial properties.

This article presents two clinical cases of moderate to severe atopic dermatitis in children, demonstrating the effectiveness of using activated zinc pyrithione in comprehensive therapy for this condition.

Keywords: atopic dermatitis; topical therapy; topical anti-inflammatory agents; activated zinc pyrithione.

To cite this article:

Litovkina AO, Smolnikov EV, Elisyutina OG, Fedenko ES. Activated zinc pyrithione in topical treatment of atopic dermatitis: a case report. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):305–312. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16947>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Атопический дерматит обычно возникает в раннем детском возрасте и рассматривается многими авторами как первая ступень атопического марша. Распространённость АтД среди детей составляет до 20%, среди взрослого населения — 2–8% [1].

Терапия пациентов с АтД направлена на облегчение зуда, улучшение барьерной функции кожи, уменьшение воспалений, профилактику инфицирования кожи и обострений. Эффективное лечение АтД важно не только для улучшения симптомов и качества жизни, но также для предотвращения развития хронических или тяжёлых симптомов. В настоящее время препаратами первой линии терапии являются топические средства: эмоленты, топические глюкокортикоиды и топические ингибиторы кальциневрина [2]. В последние годы всё более широкое применение получило также использование современных системных противовоспалительных средств, таких как моноклональные антитела, ингибиторы янус-киназы, которые не исключают использование наружной терапии.

Использование топических противовоспалительных средств у детей с АтД является важной, потенциально болезньюмодифицирующей стратегией, поэтому идеальные фармакологические препараты первой линии терапии АтД должны иметь высокий профиль безопасности и переносимости, а также надёжную противовоспалительную эффективность [3]. Современные топические глюкокортикоиды и топические ингибиторы кальциневрина удовлетворяют данным критериям: их правильное использование эффективно снижает выраженность воспаления и зуда, а также частоту обострений, значительно улучшая тем самым качество жизни больных АтД. Вместе с тем у ряда пациентов и их родителей имеются негативные предубеждения относительно безопасности данных препаратов, особенно когда речь идёт о длительном их применении в качестве проактивной терапии АтД [4]. Стероидофобия обусловлена во многом тем, что топические глюкокортикоиды старого поколения имели высокий уровень системной абсорбции, особенно у детей, поэтому их длительное или неадекватное применение часто вызывало различные локальные и системные побочные эффекты, включая фолликулит, эритему, уменьшение толщины кожи и/или атрофию кожи, стрии, кушингоидный синдром. Такие побочные эффекты до сих пор стигматизированы в восприятии пациентов относительно этого типа препаратов, несмотря на высокий профиль безопасности топических глюкокортикоидов нового поколения. При исследовании ведущих причин стероидофобии у родителей, чьи дети страдали АтД, основные опасения относительно топических

глюкокортикоидов были связаны с кожными побочными эффектами, недостаточным ростом или отставанием в развитии, а часть респондентов считали, что препараты опасны независимо от конкретных побочных эффектов, и недостатки лечения не компенсируются их преимуществом [5, 6]. Не меньше опасений у пациентов с АтД вызывают и топические ингибиторы кальциневрина. Так, в 2006 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) выпустило предупреждение, что такролимус и пимекролимус могут повышать вероятный риск развития лимфомы и рака кожи из-за их воздействия на иммунную систему. Однако многочисленные клинические и постклинические исследования, а также проведённые метаанализы полученных данных опровергли это утверждение, показав высокий профиль безопасности лекарственных средств при их рациональном использовании с минимальными местными побочными эффектами в виде зуда и жжения кожи [7].

Безопасным альтернативным наружным средством для лечения кожных, в том числе сопровождающихся инфицированием заболеваний, не вызывающим характерных для топических глюкокортикоидов побочных эффектов, является активированный цинк пиритион — действующее вещество препарата Скин-кап (Хемигруп Франс С.А., Франция). Препарат продемонстрировал высокую эффективность при псориазе, атопическом и себорейном дерматите.

Активированный цинк пиритион обладает противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым действием, подтверждённым в клинических исследованиях [8–10]. Особо выраженная противогрибковая активность наблюдается в отношении определённых видов грибов, таких как *Malassezia* spp., которые играют роль в развитии воспаления и избыточного шелушения при различных кожных заболеваниях. Антибактериальная активность цинка пиритиона проявляется в отношении различных патогенных бактерий, включая стрептококки, стафилококки, синегнойную и кишечную палочки, протей. Механизм антибактериального и противогрибкового действия цинка пиритиона заключается в снижении внутриклеточного уровня аденозинтрифосфата, деполяризации клеточных мембран и последующей гибели грибов и бактерий.

В линейку препаратов Скин-кап входят крем для наружного применения 0,2%, аэрозоль для наружного применения 0,2%, шампунь 1% и гель для душа для ежедневного применения в качестве косметического средства. Крем и аэрозоль разрешены к использованию у детей старше 1 года, лекарственный шампунь и гель для душа (косметическое средство) не имеют возрастных ограничений.

В статье представлены два клинических случая среднетяжёлого и тяжёлого течения АтД у детей, продемонстрирована эффективность применения в составе комплексной терапии наружных средств с активированным цинком пиритионом.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

О пациенте. Пациентка А., 14 лет, наблюдается в ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства» в отделении аллергологии и иммунопатологии кожи с диагнозом «Атопический дерматит, распространённая форма, среднетяжёлое течение, осложнённый грибковой инфекцией. Аллергический ринит, персистирующая форма, средней степени тяжести. Аллергический конъюнктивит, персистирующая форма, средней степени тяжести. Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцы деревьев. Латентная сенсибилизация к аллергенам сложноцветных трав». Обратилась по поводу очередного обострения АтД для обследования и лечения.

Из анамнеза заболевания. С 1,5 лет — симптомы ограниченного АтД. Проводилось лечение наружными средствами (эмоленты, кортикостероиды низкой и средней степени активности) с временным положительным эффектом. С 6 до 10 лет — относительная спонтанная ремиссия дерматита. Лечение не получала. С 11 лет — обострение АтД с постепенным распространением кожного процесса на фоне стрессовых ситуаций. С того же возраста появились симптомы ринита и конъюнктивита в весенний период (апрель–май), симптомы ринита при контакте с домашней пылью. Наблюдалась у педиатра, дерматолога, аллерголога; проводилась наружная терапия (эмоленты, топические кортикостероиды средней степени активности, непродолжительно ингибиторы кальциневрина, при потребности антигистаминные препараты 2-го поколения) с неполным положительным эффектом, в связи с чем неоднократно проводились курсы системных кортикостероидов (преднизолон) в парентеральной форме и десенсибилизирующей терапии. По поводу ринита и конъюнктивита принимала антигистаминные препараты 2-го поколения и интраназальные кортикостероиды с неполным эффектом. С 13 лет — выраженное обострение кожного процесса, интенсивный кожный зуд, усиливающийся в запылённых помещениях. Респираторные симптомы сохраняются ежегодно в апреле–мае. Лечение (ежедневно эмоленты, топические кортикостероиды средней и высокой степени активности на область поражения, кроме лица и складок, системные кортикостероиды короткими курсами, антигистаминные препараты 2-го поколения) с неполным эффектом, при отмене терапии отмечает ухудшение состояния кожных покровов.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. Кожный патологический процесс носит распространённый характер, представлен на коже головы и шеи, верхней половины туловища, верхних конечностей в виде эритематозно-сквамозных очагов с инфильтрацией, красного цвета с участками гипопигментации, лихеноидных пятнисто-папулёзных элементов в умеренном количестве, прерывистых экскориаций, покрытых корками

геморрагического характера, умеренно выраженных очагов лихенизации на локтевых сгибах (рис. 1, а).

В отделении проведено общеклиническое, иммунологическое и аллергологическое обследование. По результатам обследования в клиническом анализе крови отмечались выраженная относительная эозинофилия до 16,6% (референсные значения 0,9–6,0), выраженное повышение абсолютного числа эозинофилов до 1050 кл./мкл (референсные значения до 100–500); повышение общего IgE до 1496 МЕ/мл (референсные значения 15–130). Выявлена клинически значимая сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцы деревьев. Выявленная сенсибилизация к аллергенам пыльцы сложноцветных трав расценена как латентная в связи с отсутствием клинических проявлений в летний сезон.

При микроскопическом исследовании чешуек кожи в очагах поражения после предварительной обработки раствором гидроксида калия (KOH) обнаружены элементы мицелия условно-патогенной флоры, вероятнее всего, гриба *Malassezia* spp.

Лечение. В стационаре пациентке проводилась инфузионная терапия системными кортикостероидами, антигистаминная терапия, наружная терапия топическими кортикостероидами высокой степени активности; подобрана интраназальная терапия ринита. После выписки из стационара пациентка продолжала принимать антигистаминные препараты, использовать эмоленты, топические глюкокортикоиды на область поражения, кроме лица и складок. В связи с ограничением использования топических глюкокортикоидов в области лица и шеи пациентке назначен крем цинк пиритион активированный 0,2% (Скин-кап) 2 раза в день в течение 4 недель.

В течение всего периода наблюдения пациентка постоянно использовала в качестве очищения гель для душа на основе цинка пиритиона активированного, эмоленты утром и вечером для ежедневного увлажнения.

На фоне проведённой терапии отмечено улучшение состояния кожных покровов, достигнуто состояние относительной ремиссии АтД. До начала терапии индекс оценки степени тяжести АтД SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) составлял 43,4 балла, через 28 дней показатель снизился до 2,2 балла. На рис. 1, б представлена динамика состояния кожных покровов на фоне проводимой терапии.

Исход и результаты последующего наблюдения. Пациентка находится под нашим наблюдением, продолжает ежедневно использовать эмоленты, при обострении — антигистаминные препараты, топические глюкокортикоиды, крем цинка пиритиона активированного 0,2%, интраназальные кортикостероиды.

При повторном микроскопическом исследовании чешуек кожи после предварительной обработки раствором гидроксида калия (KOH) элементы мицелия гриба не обнаружены.

В дальнейшем планируется проведение аллерген-специфической терапии аллергенами клещей домашней пыли и аллергенами пыльцы берёзы.



Рис. 1. Пациентка А., 14 лет: исходно на коже лица эритематозно-сквамозные очаги с инфильтрацией красного цвета и участками гипопигментации (а); кожные покровы на 28-й день лечения: значительно уменьшились участки гиперемии, инфильтрации и шелушения, отмечается поствоспалительная гиперпигментация (b).

Fig. 1. Patient A., 14 years: *a* — erythematous-squamous plaques with infiltration and hypopigmentation areas over the face on the baseline; *b* — skin on the 28th day of treatment. Hyperemia, infiltration, and scaling has significantly decreased, post-inflammatory hyperpigmentation is defined.

Клинический случай 2

О пациенте. Пациент М., 15 лет, наблюдается в ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства» в отделении аллергологии и иммунопатологии кожи с диагнозом «Атопический дерматит, распространённая форма, тяжёлое течение. Аллергический ринит, персистирующая форма, лёгкой степени тяжести. Сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов рода *Alternaria alternata*». Обратился в связи с обострением кожного процесса для лечения и обследования.

Из анамнеза заболевания. С 2 лет — АТД ограниченной формы (область локтевых и подколенных сгибов) с ухудшением кожного процесса преимущественно в осенне-зимнее время; во время обострений дерматита периодически получал топические кортикостероиды средней степени активности с временным положительным эффектом, в летнее время наступала полная ремиссия. С 6 лет — персистирующее течение дерматита с распространением кожного процесса на кожу лица, туловища. В это же время в период с марта по сентябрь появились симптомы ринита: периодически по потребности принимал антигистаминные препараты 2-го поколения с эффектом. Наблюдался педиатром, дерматологом; регулярно получал различные антигистаминные препараты, эмоленды; проводилась терапия топическими кортикостероидами средней и высокой степени активности продолжительными (до 4–6 недель) курсами с неполным эффектом: по завершении курса наступало постепенное ухудшение состояния кожных покровов, усиление кожного зуда. В 10 лет — эпизод выраженного обострения дерматита, в связи с чем получал кратковременный курс системных кортикостероидов (преднизолон), топические ингибиторы

кальциневрина с хорошим эффектом. В 13 лет — очередное обострение заболевания на фоне пищевой токсикоинфекции и проведения системной антибактериальной терапии: с этого момента кожный процесс постепенно приобрёл распространённый характер и персистирующее течение. Получал терапию (эмоленды, топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, антигистаминные препараты) с временным положительным эффектом. Попытка использования топических ингибиторов кальциневрина закончилась нежеланием в дальнейшем применять эту группу препаратов в связи с выраженным покраснением, жжением и чувством зуда кожи непосредственно после их нанесения.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. Кожный патологический процесс носит распространённый характер, представлен на коже головы и шеи, туловища, верхних конечностей в виде обширных эритематозно-сквамозных очагов с инфильтрацией и участками мокнутия, ярко-красного цвета с синюшным оттенком в естественных складках кожи, множественных лихеноидных пятнисто-папулёзных элементов, местами с эксфолиациями и корками геморрагического характера, выраженных очагов лихенизации в области локтевых и коленных сгибов (рис. 2, а, b).

В отделении проведено общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое обследование. Выявлены относительная эозинофилия периферической крови до 10,4% (референсные значения 0,9–6,0), повышение абсолютного числа эозинофилов до 655 кл./мкл (референсные значения до 100–500), повышение общего IgE до 767 МЕ/мл (референсные значения 15–130). Выявленная сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов рода



Рис. 2. Пациент М., 15 лет: исходно на коже лица, туловища и верхних конечностей эритематозно-сквамозные очаги с инфильтрацией красного цвета и участками побледнения кожи, пятнисто-папулёзные элементы с эксфолиациями, очаги лихенизации (а, б); кожные покровы на 28-й день лечения: значительно, но не полностью, уменьшились гиперемия, инфильтрация, шелушение, лихенификация, большинство эксфолиаций эпителизировались (с, д).

Fig. 2. Patient M., 15 years: erythematous-squamous plaques with infiltration and pale skin areas, papular rashes with excoriation, lichenification over the face, trunk, back, upper extremities on the baseline (a, b); skin on the 28th day of treatment: hyperemia, infiltration, scaling, lichenification have decreased, the most part of excoriations has epithelialized (c, d).

Alternaria alternata расценена как клинически значимая с учётом явлений ринита в период с марта по сентябрь.

Лечение. В связи с выраженным обострением пациенту проводилась инфузионная терапия системными кортикостероидами, антигистаминная терапия. В качестве наружной терапии был назначен крем цинка пиритиона активированного 0,2% (Скин-кап) на очаги поражения кожи 2 раза в день в течение 4 недель.

В течение всего периода наблюдения пациент постоянно использовал в качестве очищения кожи гель для душа на основе цинка пиритиона активированного, утром и вечером — эмоленты для ежедневного увлажнения.

На фоне проведённой терапии отмечено существенное улучшение состояния кожных покровов, достигнута относительная ремиссия АД. До начала терапии индекс SCORAD составлял 66,1 балла, через 28 дней — 19,4 балла.

На рис. 2 (с, д) представлена динамика состояния кожных покровов на фоне проводимой терапии.

Исход и результаты последующего наблюдения. Пациент продолжил ежедневное применение эмолентов, крема цинка пиритиона активированного 0,2% на места привычных высыпаний 2 раза в день в течение 2 недель, антигистаминные препараты при усилении кожного зуда и появлении симптомов ринита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленных клинических случаев демонстрируют хороший клинический эффект, высокую переносимость и отсутствие побочных эффектов при применении крема цинка пиритиона активированного 0,2% и геля для душа в терапии atopического дерматита

среднетяжёлого и тяжёлого течения у детей. Ежедневное использование крема 0,2% и геля для душа в качестве наружных средств базисной терапии АД позволило достичь существенного регресса симптомов.

Препараты линейки Скин-кап, разрешённые к применению у детей старше 1 года, обладают хорошим профилем безопасности, демонстрируют высокую эффективность в терапии АД, в том числе осложнённого вторичной инфекцией, благодаря противовоспалительному, антибактериальному и противогрибковому действию активированного цинка пиритиона.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа и подготовка публикации выполнены при поддержке ООО «Инвар» (Россия).

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.О. Литовкина — анализ клинических данных

пациента, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Е.В. Смольников — анализ клинических данных пациента; О.Г. Елисютина — редактирование статьи; Е.С. Феденко — анализ литературных источников, редактирование статьи. **Информированное согласие на публикацию.** Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by Invar company.

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

Authors' 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. А.О. Litovkina — performed clinical work, analyzed data, wrote the manuscript with input from all authors; Е.В. Smolnikov — performed clinical work; О.Г. Elisyutina — analyzed data; Е.С. Fedenko — oversaw the project.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Атопический дерматит // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 3. С. 44–92. EDN: UXCPWL doi: 10.36691/RJA1474
2. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. Vol. 34, N 12. P. 2717–2744. EDN: CWTNIS doi: 10.1111/jdv.16892
3. Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Part I: Systemic therapy // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022. Vol. 36, N 9. P. 1409–1431. EDN: HYTUSX doi: 10.1111/jdv.18345
4. Smith S.D., Hong E., Fearn S., et al. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups // Australas J Dermatol. 2010. Vol. 51, N 3. P. 168–174. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00636.x
5. Albogami M.F., Al Jomaie M.S., Almarri S.S., et al. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic dermatitis (eczema): A cross-sectional study // Patient Prefer Adherence. 2023. N 17. P. 2761–2772. doi: 10.2147/PPA.S431719
6. El Hachem M., Gesualdo F., Ricci G., et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: A multicentre survey // Ital J Pediatr. 2017. Vol. 43, N 1. P. 22. EDN: YBYSYG doi: 10.1186/s13052-017-0330-7
7. Ohtsuki M., Morimoto H., Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits // J Dermatol. 2018. Vol. 45, N 8. P. 936–942. doi: 10.1111/1346-8138.14501
8. Rowlands C.G., Danby F.W. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione // Am J Dermatopathol. 2000. Vol. 22, N 3. P. 272–276. EDN: LOUQFX doi: 10.1097/00000372-200006000-00013
9. Nenoff P., Hausteil U.F. [Effect of anti-seborrhea substances against *Pityrosporum ovale* in vitro. (In German)] // Hautarzt. 1994. Vol. 45, N 7. P. 464–467. doi: 10.1007/s001050050105
10. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П., Катаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *S. aureus* и течение атопического дерматита // Российский аллергологический журнал. 2004. № 1. С. 58–61. EDN: TKAMFD

REFERENCES

1. Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. Atopic dermatitis. *Russ J Allergy*. 2021;18(3):44–92. EDN: UXCPWL doi: 10.36691/RJA1474
2. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. EDN: CWTNIS doi: 10.1111/jdv.16892
3. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Part I: Systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409–1431. EDN: HYTUSX doi: 10.1111/jdv.18345

4. Smith SD, Hong E, Fearn S, et al. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups. *Australas J Dermatol.* 2010;51(3):168–174. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00636.x
5. Albogami MF, Al Jomaie MS, Almarri SS, et al. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic dermatitis (eczema): A cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2023;(17):2761–2772. doi: 10.2147/PPA.S431719
6. El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: A multicentre survey. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):22. EDN: YBYS DG doi: 10.1186/s13052-017-0330-7
7. Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *J Dermatol.* 2018;45(8):936–942. doi: 10.1111/1346-8138.14501
8. Rowlands CG, Danby FW. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione. *Am J Dermatopathol.* 2000;22(3):272–276. EDN: LOUQFX doi: 10.1097/00000372-200006000-00013
9. Nenoff P, Haustein UF. [Effect of anti-seborrhea substances against *Pityrosporum ovale* in vitro. (In German)]. *Hautarzt.* 1994;45(7):464–467. doi: 10.1007/s001050050105
10. Mokronosova MA, Maksimova AE, Baturo AP, Kataeva OV. The effect of various topical therapy on the skin colonization of *S. aureus* and the course of atopic dermatitis. *Russ J Allergy.* 2004;(1):58–61. EDN: TKAMFD

ОБ АВТОРАХ

* Литовкина Алла Олеговна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0002-5021-9276;
eLibrary SPIN: 2337-7930;
e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Смольников Евгений Валентинович;

ORCID: 0000-0003-1302-4178;
eLibrary SPIN: 4874-8100;
e-mail: qweril2010@yandex.ru

Елисютина Ольга Гурьевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Феденко Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Alla O. Litovkina, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-5021-9276;
eLibrary SPIN: 2337-7930;
e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Eugeny V. Smolnikov, MD;

ORCID: 0000-0003-1302-4178;
eLibrary SPIN: 4874-8100;
e-mail: qweril2010@yandex.ru

Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16946>

Подросток с тяжёлым атопическим дерматитом и коморбидным поражением суставов: достижение ремиссии с использованием селективного ингибитора янус-киназы 1

А.В. Камаев, О.В. Трусова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — гетерогенное в отношении воспалительного патогенеза и прогноза тяжести течения заболевание кожи.

Типичными клиническими проявлениями заболевания являются интенсивный зуд и экзематизация кожи.

Распространённость атопического дерматита заметно выше у детей, чем у взрослых пациентов. Сохранение клинических проявлений и рецидивы обострений заболевания у подростков могут определять прогноз на десятилетия трудоспособного возраста, приводить к снижению качества жизни, социализации и образовательных успехов.

У отдельных пациентов отмечается тяжёлое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, не отвечающее на стандартные наружные противовоспалительные средства. Дополнительным фактором, затрудняющим достижение контроля над течением атопического дерматита, могут стать коморбидные заболевания, в том числе не относящиеся к атопическим. Особенную сложность может представлять ведение такого пациента в подростковом возрасте, для которого характерна низкая приверженность наружной терапии.

Представлено описание клинического случая успешной системной терапии (упадацитиниб в дозе 15 мг/сут) пациентки с коморбидным тяжёлым атопическим дерматитом, иммунологически опосредованным поражением суставов и неэффективностью предшествовавшей наружной терапии по основному заболеванию. На протяжении более чем 1 года терапии (15 месяцев) оценивались эффективность (индексы SCORAD и DLQI, числовая шкала зуда) и безопасность (лабораторные и субъективные данные) терапии. Продемонстрирована быстрая и стойкая положительная динамика в достижении контроля над течением атопического дерматита, в патогенезе которого могут участвовать как T2-ассоциированные, так и другие медиаторы воспаления.

Ключевые слова: клинический случай; атопический дерматит; подростки; ингибиторы янус-киназы; упадацитиниб, коморбидность; гетерогенность.

Как цитировать:

Камаев А.В., Трусова О.В. Подросток с тяжёлым атопическим дерматитом и коморбидным поражением суставов: достижение ремиссии с использованием селективного ингибитора янус-киназы 1 // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 313–320. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16946>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16946>

Adolescent with severe atopic dermatitis and comorbid joint disease: remission achievement by selective JAK1-inhibitor treatment

Andrey V. Kamaev, Olga V. Trusova

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a heterogeneous in terms of inflammatory pathways and severity prognosis skin disease.

The typical clinical manifestations of the disease are intense itching and eczematization of the skin.

The prevalence of atopic dermatitis is markedly higher in children than in adult patients. Persistence of clinical manifestations and recurrent exacerbations of the disease in adolescents can determine the prognosis for decades of working age, leading to a decrease in the quality of life, socialization and educational success.

Some patients demonstrate severe recurrent course of the disease which do not respond on standard topical anti-inflammatory preparations. Comorbid diseases (not only atopic ones) could serve additional factors complicating atopic dermatitis control achievement. The adolescent patient (well-known for low adherence to topical treatment) could become a special difficulty in clinical management.

A clinical case of successful systemic therapy (upadacitinib 15 mg once daily) of severe atopic dermatitis patient comorbid with immunologically-driven joint disease presented. Previous topical treatment of atopic dermatitis was inefficient. Effectiveness (indexes SCORAD and DLQI, digital itch scale) and safety (laboratory data and complaints) were evaluated for more than 1 year (15 months) of therapy. Rapid and sustain positive changes in course control of atopic dermatitis with possible T2-associated and other inflammatory mediators were demonstrated.

Keywords: clinical case; atopic dermatitis; adolescent; JAK-inhibitors; upadacitinib; comorbidity; heterogeneity.

To cite this article:

Kamaev AV, Trusova OV. Adolescent with severe atopic dermatitis and comorbid joint disease: remission achievement by selective JAK1-inhibitor treatment. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):313–320. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16946>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространённость атопического дерматита (АтД) — хронического воспалительного заболевания, типичными клиническими проявлениями которого выступают интенсивный зуд и экзематизация кожи, — заметно выше у детей (примерно 20%), чем у взрослых пациентов (до 10%) [1]. При этом сохранение клинических проявлений и рецидивы обострений АтД у подростков могут определять прогноз заболевания на десятилетия работоспособного возраста, приводить к снижению качества жизни, социализации и образовательных успехов [1].

Патогенез хронического воспаления при АтД включает нарушение барьерной функции эпидермиса и сложные взаимодействия различных иммунокомпетентных клеток [1, 2]. Биохимическим результатом этих процессов является синтез широкого спектра цитокинов, включая интерлейкины (interleukin, IL) 4, 13, 31, 33, тимический стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) и др. Наличие широкого спектра клеточных участников и палитры молекулярных транзиттеров, а также участие нервных клеток (рецепторы, связанные с G-белками, и каналы транзиттерного рецепторного потенциала) обеспечивают поддержание локального синтеза провоспалительных медиаторов (пептид, связанный с геном кальцитонина, вещество P) [3]. Современные представления о патогенезе АтД поддерживают его гетерогенность, нередко наблюдаемую клинически в виде неодинаковой возрастной эволюции заболевания, разного вклада триггеров в развитие обострений (пищевая аллергия, стресс, инфекции), неоднородности ответа на наружную терапию и разных коморбидных внекожных заболеваний [1, 3].

Общим молекулярным звеном, участвующим в реализации влияния множества цитокинов, выступает система янус-киназ (Janus kinase, JAK) и белков передатчиков сигнала и активаторов транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT), обеспечивающая внутриклеточную передачу сигнала в ядро клетки после активации поверхностных рецепторов мембраны аларминами, интерлейкинами или интерферонами. Описано четыре фосфорилирующих фермента из семейства JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) и семь вариантов белка STAT; к внутриклеточной части каждого цитокинового рецептора присоединена своя комбинация этих молекул [1, 4]. Во всех клетках, участвующих в поддержании воспаления и зуда при АтД путём синтеза и обмена цитокинов, включая IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-22 и TSLP (врождённые лимфоидные клетки, лимфоциты, кератиноциты и сенсорные нейроны), неотъемлемой частью воспалительного каскада является сигнальный путь JAK-STAT [3, 4].

Традиционно терапия лёгких и среднетяжёлых форм АтД ограничивалась наружными препаратами. Для тяжёлых случаев до 2020 года применяли системные кортикостероиды и, как «терапию отчаяния», иммуносупрессанты (циклоsporин, метотрексат и др.), часть из которых

не имела АтД в виде зарегистрированного показания. Эти схемы отличали неполная/нестойкая эффективность и ограничения по срокам терапии из-за профиля безопасности. Прорывом в системном лечении среднетяжёлого и тяжёлого АтД стало моноклональное антитело дупилумаб (ингибитор общей субъединицы рецепторов интерлейкинов 4 и 13). Однако, несмотря на доказанную эффективность препарата, некоторые пациенты остаются недостаточно восприимчивыми к лечению [2, 3]. В 2021 году Министерством здравоохранения Российской Федерации одобрен по показанию «лечение среднетяжёлого и тяжёлого АтД у взрослых пациентов и детей с 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия» первый пероральный селективный ингибитор янус-киназы 1 (JAK1) упадацитиниб. В серии клинических исследований III фазы с участием более 2500 пациентов по всему миру (MEASURE UP1, MEASURE UP 2 и AD UP) были продемонстрированы высокая эффективность и благоприятный профиль польза/риск упадацитиниба как в монотерапии, так и в сочетании с топическими кортикостероидами у пациентов с 12 лет и старше со среднетяжёлым и тяжёлым АтД.

В ходе исследования MEASURE UP1 длительностью 16 недель пациенты, получавшие упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг, значимо чаще достигали первичной конечной точки — снижения показателя индекса распространённости и тяжести экземы на 75% и более от исходных (Eczema Area and Severity Index, EASI) — в 70 и 80% соответственно по сравнению с 16% пациентов группы плацебо ($p < 0,001$). При лечении упадацитинибом быстро снижались показатели числовой рейтинговой шкалы зуда: клинически значимые различия с группой плацебо определялись на второй день в группе дозирования 30 мг/сут и на третий день в группе 15 мг/сут. Через 16 недель снижение на ≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале было достигнуто у 52 и 60% пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг соответственно, по сравнению с плацебо — 12% ($p < 0,001$) [5]. Эти данные подтверждают быстрое выраженное уменьшение зуда у пациентов с АтД в результате применения упадацитиниба.

В интегрированный анализ исследований MEASURE UP 1 и MEASURE UP 2 по эффективности и безопасности упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг в течение 52 недель терапии было включено 1609 пациентов (средний возраст 34 года, 45% женщины). С 16-й до 52-й недели терапии наблюдалось плато по эффективности упадацитиниба в достижении показателя EASI90: у 71,8% пациентов в группе упадацитиниба 30 мг и у 62% в группе упадацитиниба 15 мг. Очищение кожи и облегчение зуда приводило к значимому улучшению дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ≤ 4 балла у 91,7 и 88,8% пациентов, получающих упадацитиниб в дозе 30 мг и 15 мг соответственно [5].

Аналогичные результаты были получены в исследовании AD UP по применению упадацитиниба

в комбинации с топическими кортикостероидами: эффективность упадацитиниба, достигнутая к 16-й неделе, сохранялась по 52-ю неделю исследования включительно [6]. При сохранении показателя очищения кожи EASI75 в группе упадацитиниба зарегистрировано большее число дней без стероидов в сравнении с группой плацебо. Установлена хорошая переносимость упадацитиниба в комбинации с кортикостероидами для местного применения в течение 52 недель — новых рисков не выявлено [6].

В многоцентровом рандомизированном прямом сравнительном исследовании фазы IIIb (HEADS UP) большая доля пациентов, получавших лечение упадацитинибом, достигла, по сравнению с дупилумабом, показателей EASI75, EASI90 и EASI100 к 16-й неделе ($p < 0,01$ для всех конечных точек) [7]. К 16-й неделе терапии полная ремиссия (EASI100) была достигнута у 28,4% пациентов, получавших упадацитиниб 30 мг/сут, и у 7,9% пациентов, получавших дупилумаб. Через 16 недель терапии зуд отсутствовал или был незначим (0/1 балл по числовой рейтинговой шкале зуда) у 35,5% пациентов, получавших упадацитиниб 30 мг/сут, и у 16,2% пациентов, получавших дупилумаб [8].

Длительная терапия с применением упадацитиниба характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем пользы и риска. Частота отмены лечения по причине развития нежелательных реакций на препарат в целом была низкой, хотя и выше в группе упадацитиниба 30 мг по сравнению с дозой 15 мг. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями ($\geq 5\%$ в любой группе) были акне, кашель, головная боль, опоясывающий герпес, герпес в полости рта, инфекция мочевыводящих путей, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови. Случаи акне были несерьезными и не требовали прекращения лечения. Лабораторные нежелательные реакции в виде повышения уровня трансаминаз или креатинфосфокиназы, анемии, лимфопении чаще отмечались в группе упадацитиниба 30 мг/сут по сравнению с 15 мг/сут, однако обычно они были преходящими, легкими/умеренными и бессимптомными [5, 6, 8].

Благоприятный профиль упадацитиниба по соотношению польза/риск и высокую эффективность препарата при нестандартном патогенезе АтД проиллюстрируем клиническим случаем его применения у подростка с тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением основного заболевания и коморбидным поражением суставов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациентка А.С. 2010 года рождения.

Из анамнеза. Родилась от срочных, физиологических родов, перинатально без особенностей. Получала грудное вскармливание до 3 месяцев. На фоне введения

адаптированной смеси — дебют АтД в виде участков гиперемии, мокнутий на щеках, ягодицах. Достижение ремиссии к 8–10 месяцам в результате диетотерапии (смесь на основе казеинового гидролизата) и повторных курсов топических кортикостероидов, постоянного применения эмоленов. С 1,5–2 лет — фиксация зон лихенизации, ксероза, диспигментации и привычных расчёсов в локтевых, подколенных сгибах, в складках шеи и кистях. Течение АтД типичное, волнообразное, с заметным очищением кожи в летнее время. Ребёнок привит по возрасту, вакцинальных реакций не отмечалось. Наследственность по атопии отягощена: у отца поллиноз, у старшей сестры бронхиальная астма.

В начале 2019 года (в возрасте ~9 лет) перенесла серию острых респираторных инфекций, потребовавших назначения повторных курсов антибиотикотерапии. С мая 2019 года течение АтД носило прогрессирующий (прогрессирующий) характер: увеличивалась площадь поражения кожи, прекратились летние периоды ремиссии, нарастала интенсивность расчёсов, отмечались рецидивы осложнённый АтД вторичными пиодермиями. Отличительной клинической чертой этого периода стали неэффективность ранее используемой наружной терапии (топических ингибиторов кальциневрина, топических кортикостероидов), потребность в назначении более активных топических кортикостероидов, в том числе в комбинации с местными антибиотиками и антимикотиками.

У пациентки наблюдались коморбидные АтД типовые для Т2-воспаления состояния: анафилаксия на куриное яйцо в возрасте 14 месяцев (яркое обострение АтД, рвота, мышечная слабость, вялость), поллиноз (с 2018 года ежегодный риноконъюнктивит на пик цветения сорняков), повторные бронхообструктивные осложнения на фоне острых респираторных вирусных инфекций (с 2019 года 1–2 эпизода ежегодно с быстрым полным ответом на ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов и будесонида через небулайзер).

В 4 года впервые появились недифференцированные транзиторные боли в ногах, повторялись 1 раз в 1–2 месяца, купировались разовым приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. В ноябре 2017 года после эпизода неуточнённой острой респираторной инфекции — двусторонний коксит, расценённый как реактивный, самопроизвольно купировался в течение 6–8 недель.

В апреле 2019 года экстренно госпитализирована в связи с нарастающей хромотой (более 2 недель), субфебрилитетом; клинически заподозрен дебют ювенильного ревматоидного артрита, углублённого обследования не проводилось. Попытка терапии метотрексатом прекращена из-за побочных эффектов (тошнота, цитопения); в дальнейшем получала нестероидные противовоспалительные, остеотрофические препараты. За период 2020–2022 годов — пателлофemorальный болевой синдром, периоды чередующейся хромоты. Параклинически: HLA-B27 (человеческий лейкоцитарный антиген) отрицательный,

антинуклеарный фактор определялся в непостоянных титрах (от 1:160 до 1:640), С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов вне респираторных эпизодов не повышались. После серии консультаций ревматологов установлен диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит, энтезитная форма».

Учитывая тяжёлое течение, распространённую форму АтД и сопутствующий суставной синдром, ребёнок отобран для терапии упадацитинибом по достижении возраста 12 лет.

Лечение упадацитинибом

При стартовом осмотре в декабре 2022 года отмечалась диффузная сухость кожи, множественные участки лихенизаций, гиперемии и шелушения; на коже сгибаемых поверхностей расчёсы, корочки над расчёсами; складки Денье–Моргана; единичные эрозии с мокнутием в местах выраженных расчёсов. Индекс оценки степени тяжести АтД SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) оценён в 79 баллов (соответствует тяжёлому течению АтД), в том числе интенсивность кожного зуда, согласно числовой рейтинговой шкале, составила 10 баллов из 10. Объём движений в суставах полный, безболезненный. По внутренним органам без особенностей.

Перед началом терапии выполнен скрининг безопасности (клинический и биохимический анализ крови, исключение туберкулёза и вирусных гепатитов), данные которого представлены в табл. 1. В дальнейшем (через 3, 9 и 12 месяцев лечения) выполнялся мониторинг параметров безопасности в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства.

Пациентка в соответствии с возрастом получает упадацитиниб в дозировке 15 мг/сут, к настоящему моменту уже в течение 16 месяцев. В течение 2 месяцев от начала терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения гиперемии кожи, интенсивности

расчёсов и отшелушивания кожи, что выразилось снижением индекса SCORAD до 45 баллов, ощущения зуда кожи по числовой рейтинговой шкале до 4 баллов и положительной динамике дерматологического индекса качества жизни DLQI (рис. 1).

В начале лечения пациентка дополнительно получала наружную терапию: в первую неделю — комбинированный препарат бетаметазона с фузидовой кислотой, далее в течение 2 недель — метилпреднизолона ацепонат и далее такролимус мазь 0,03% ежедневно в течение 7 дней, а затем в проактивном режиме. С 4-го месяца лечения пациентка не использует наружную фармакотерапию на регулярной основе; потребность в топических кортикостероидах не превышает 3 дней в 3 месяца. Эмоленты используются с 3-й недели лечения упадацитинибом регулярно (ранее попытки их нанесения вызывали резкое усиление зуда кожи и болевые ощущения). Положительные изменения локального статуса в местах наиболее выраженного поражения кожи (подколенные складки и передняя поверхность шеи) представлены на рис. 2.

На фоне проводимого лечения отмечены выраженная положительная динамика по течению АтД и отсутствие отрицательной динамики по ревматологическому заболеванию, чего не удавалось достичь в предыдущие несколько лет стандартной диетотерапии, наружного лечения АтД и противовоспалительной терапии суставного синдрома. Наблюдаемое улучшение контроля заболеваний отмечается несмотря на существенное снижение лекарственной нагрузки: потребность в топических кортикостероидах и системных нестероидных противовоспалительных препаратах отсутствует в течение >6 месяцев. Не отмечается нежелательных реакций на препарат ни в отношении инфекционных процессов, ни параклинически.

Описанные изменения закономерно привели к существенному росту качества жизни пациентки как по данным индекса DLQI, так и по внутреннему ощущению («Моя жизнь

Таблица 1. Показатели безопасности, контролируемые при лечении упадацитинибом

Table 1. Safety markers to be controlled while on upadacitinib treatment

Показатель	Временная точка	Длительность терапии, мес			
		0	3	9	12
Гемоглобин, г/л		114	119	122	126
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$		1,91	2,07	1,87	3,14
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$		4,3	5,6	5,1	7,3
Аланинаминотрансфераза, Ед/л		14	9	16	24
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л		14	17	14	22
Другое	Инфекции: туберкулёз, вирусные гепатиты В и С отрицательно	Триглицериды 0,92 ммоль/л, общий холестерин 3,7 ммоль/л, в т.ч. ХС-ЛПВП 1,27 ммоль/л		Инфекции: туберкулёз, вирусные гепатиты В и С отрицательно	-

Примечание. ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Note. ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol.

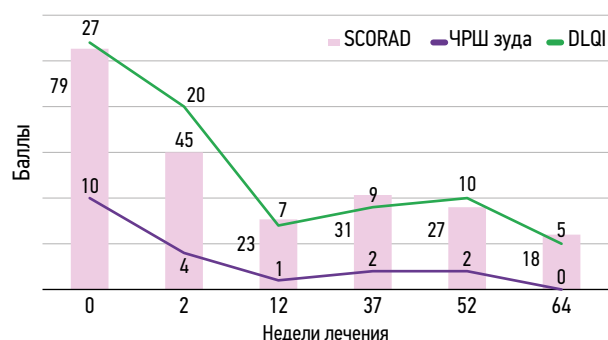


Рис. 1. Динамика индексов SCORAD и DLQI, а также числовой рейтинговой шкалы зуда в ходе 15 месяцев лечения упадацитинибом.

Fig. 1. Indexes SCORAD and DLQI and numeric itch rating scale of itch during 15 months of upadacitinib treatment.

изменилась. Стала лучше высыпаться. Больше успеваю за день. Не боюсь пробежаться, вспотеть. Начали работать кремы, которые раньше не помогали. К врачу теперь хожу без отчаяния, надеюсь на новое лечение»).

ОБСУЖДЕНИЕ

Зуд является наиболее частым и изнуряющим симптомом АтД, обуславливающим нарушение сна, прогрессирующее повреждение кожи и увеличение риска вторичного инфицирования. Для тяжёлого рецидивирующего течения

АтД характерно высокое физическое и психосоциальное бремя и значимое ухудшение качества жизни [1]. У подростков рефрактерный АтД может быть вызван отказом от регулярной наружной терапии либо невысокой приверженностью к такому лечению, в том числе по причине его недостаточной эффективности. В представленном клиническом случае наблюдались снижение эффективности ранее используемых топических препаратов и необходимость использования активных топических кортикостероидов с большим риском нежелательных явлений из-за неполного клинического ответа АтД.

Для пациентов с АтД типичны коморбидные заболевания, такие как атопические (астма, аллергический риноконъюнктивит) и неатопические (тревога/депрессия, кожные и некожные инфекции, кардиометаболические). Наличие значимого коморбидного заболевания может увеличивать лекарственную нагрузку и снижать вероятность достижения ремиссии [1, 3]. Описанная коморбидность АтД с дебютом в раннем детском возрасте, случаями обострений на пищевые продукты (типичными для Т2-воспаления) и постинфекционного суставного поражения (более характерного для Т1-/Т17-процессов) является нечастой и требует особого внимания врача в выборе персонализированного терапевтического подхода.

Скорость наступления эффекта от лечения также может быть важным фактором при выборе терапии. Согласно исследованиям, удовлетворённость пациентов выше

Декабрь 2022



Сентябрь 2023



Рис. 2. Кожа пациентки (под коленями и передняя поверхность шеи) перед началом и через 9 месяцев терапии упадацитинибом.
Fig. 2. Patient's skin (under knees and front neck surface) before and after 9 months of upadacitinib treatment.

при быстром улучшении симптомов [2, 3, 7]. В нашем наблюдении значимое улучшение восприятия зуда (по числовой рейтинговой шкале), объективного индекса тяжести АТД (SCORAD) и качества жизни (DLQI) на фоне приёма упадацинитиниба наблюдалось уже через 2 недели и сохраняется на протяжении более 15 месяцев терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай и данные клинических исследований подтверждают эффективность и безопасность длительной терапии селективным ингибитором янус-киназы 1 упадацинитинибом у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым АТД независимо от ответа на ранее используемую терапию и особенностей иммунологического патогенеза воспаления.

Применение упадацинитиниба патогенетически обосновано, оказывает многогранное воздействие на все симптомы АТД, в частности при воспалительных процессах, предположительно связанных с медиаторами, не относящимися к классическому Т2-воспалению, клинически эффективно и хорошо переносится пациентами, в том числе педиатрической практики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы и подготовке рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis // *Lancet*. 2020. Vol. 396, N 10247. P. 345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1
2. Silverberg J.I., Hong C.H., Calimlim B.M., et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate-to-severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: An updated network meta-analysis // *Dermatol Ther* (Heidelb). 2023. Vol. 13, N 10. P. 2247–2264. doi: 10.1007/s13555-023-01000-3
3. Koumaki D., Gregoriou S., Evangelou G., Krasagakis K. Pruritogenic mediators and new antipruritic drugs in atopic dermatitis // *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, N 6. P. 2091. EDN: BLWLCL doi: 10.3390/jcm12062091
4. Chovatiya R., Paller A.S. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 148, N 4. P. 927–940. EDN: WNFPJW doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.009
5. Simpson E.L., Papp K.A., Blauvelt A., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis:

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.В. Камаев — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи; О.В. Трусова — предоставление клинического случая, написание и редактирование текста рукописи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентки на публикацию медицинских данных и фотографий в Российском аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. A.V. Kamaev — development of publication design, review of publications on the topic of the article, writing and editing of the text of the manuscript; O.V. Trusova — providing a clinical case, writing and editing the text of the manuscript.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's parents for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

Analysis of follow-up data from the MEASURE UP 1 and MEASURE UP 2 randomized clinical trials // *JAMA Dermatol*. 2022. Vol. 158, N 4. P. 404–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029

6. Silverberg J., de Bruin-Weller M., Bieber T., et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD up study results // *J Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 149, N 3. P. 977–987. e14. EDN: KOEXIL doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036

7. Wan H., Jia H., Xia T., Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis // *Dermatol Ther*. 2022. Vol. 35, N 9. P. e15636. doi: 10.1111/dth.15636

8. Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2021. Vol. 157, N 9. P. 1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023

REFERENCES

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1
2. Silverberg J, Hong CH, Calimlim BM, et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate-to-severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: An updated network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(10):2247–2264. doi: 10.1007/s13555-023-01000-3
3. Koumaki D, Gregoriou S, Evangelou G, Krasagakis K. Pruritogenic mediators and new antipruritic drugs in atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2023;12(6):2091. EDN: BLWLCL doi: 10.3390/jcm12062091
4. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):927–940. EDN: WNFPJW doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.009
5. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of follow-up data from the MEASURE UP 1 and MEASURE UP 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):404–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029
6. Silverberg J, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):977–987.e14. EDN: KOEXIL doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
7. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15636. doi: 10.1111/dth.15636
8. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023

ОБ АВТОРАХ

* **Камаев Андрей Вячеславович**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;
ORCID: 0000-0001-9654-3429;
eLibrary SPIN: 8554-8565;
e-mail: andykkam@mail.ru

Трусова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-0854-1536;
eLibrary SPIN: 3938-4377;
e-mail: o-tru@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Andrey V. Kamaev**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 6/8 Lva Tolstogo street, 197022 Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0001-9654-3429;
eLibrary SPIN: 8554-8565;
e-mail: andykkam@mail.ru

Olga V. Trusova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-0854-1536;
eLibrary SPIN: 3938-4377;
e-mail: o-tru@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16937>

Современные возможности аллергодиагностики в реальной клинической практике

Г.А. Новик¹, О.Б. Тамразова², М.В. Жданова¹, А.В. Тамразова³, О.И. Филимонова⁴¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия;³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;⁴ Международная фармацевтическая компания «Инновационные иммунные технологии», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Более 20% людей по всему миру страдают аллергическими заболеваниями. Высокая распространённость и широкий спектр провокационных факторов, количество которых растёт с каждым днём, затрудняют диагностический поиск. Это приводит, с одной стороны, к неадекватно обширным ограничениям рациона питания и образа жизни, которые снижают качество жизни пациентов, с другой — к невыявлению опасных для жизни аллергенов. Открытие более 60 лет назад иммуноглобулина Е положило начало поиску специфических биомаркеров для определения причин аллергических заболеваний. Традиционные методы аллергодиагностики имеют ряд ограничений, которые затрудняют поиск потенциальных триггеров аллергических заболеваний.

В статье рассматриваются современные лабораторные способы многокомпонентной молекулярной аллергодиагностики, описано её отличие от традиционных методов диагностики; рассматриваются преимущества и перспективы, ограничения и недостатки данного метода; представлена сравнительная характеристика существующих на сегодняшний день тест-систем.

В статье представлены четыре клинических случая, на примере которых наглядно показаны возможности использования многокомпонентной тест-системы ALEX 2 в диагностике, выборе тактики терапии и формировании дальнейших персонализированных рекомендаций для пациентов, страдающих различными аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: аллергические заболевания; пищевая аллергия; астма; аллергический ринит; atopический дерматит; молекулярная диагностика; ALEX 2.

Как цитировать:

Новик Г.А., Тамразова О.Б., Жданова М.В., Тамразова А.В., Филимонова О.И. Современные возможности аллергодиагностики в реальной клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 321–332. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16937>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16937>

Modern possibilities of allergy diagnostics in real clinical practice

Gennady A. Novik¹, Olga B. Tamrazova², Marina V. Zhdanova¹, Anait V. Tamrazova³, Olga I. Filimonova⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

⁴ International pharmaceutical company "Innovatsionnye immunnye tekhnologii", Moscow, Russia

ABSTRACT

More than 20% of people worldwide suffer from allergic diseases. The high prevalence and wide range of provocative factors, which are increasing daily, complicate the diagnostic search. On the one hand, this leads to inadequately extensive dietary and lifestyle restrictions that reduce the quality of life for patients; on the other hand, it results in the failure to identify life-threatening allergens. The discovery of immunoglobulin E over 60 years ago initiated the search for specific biomarkers to determine the causes of allergic diseases. Traditional methods of allergen diagnostics have several limitations that hinder the search for potential allergic disease triggers.

The article discusses modern laboratory approaches to multicomponent molecular allergen diagnostics, describes its differences from traditional diagnostic methods, and analyzes the advantages, prospects, limitations, and shortcomings of this method. It also presents a comparative characterization of the test systems available today.

The article presents four clinical cases that demonstrate the capabilities of the multicomponent ALEX 2 test system in diagnostics, choice of therapy tactics, and in forming further personalized recommendations for patients suffering from various allergic diseases.

Keywords: allergic diseases; food allergy; asthma; allergic rhinitis; atopic dermatitis; molecular diagnostics, ALEX 2.

To cite this article:

Novik GA, Tamrazova OB, Zhdanova MV, Tamrazova AV, Filimonova OI. Modern possibilities of allergy diagnostics in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):321–332. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16937>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аллергические заболевания, к которым относятся бронхиальная астма, пищевая аллергия, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит, поражают от 20 до 30% населения земного шара [1]. На сегодняшний день до 80% семей по всему миру сталкиваются с проявлениями аллергических заболеваний, а наиболее крупные сообщества аллергологов и иммунологов ежегодно сообщают об увеличении количества пациентов [2].

Результаты телефонных и интернет-опросов, проведённых R.S. Gupta и соавт. [3], продемонстрировали, что количество взрослых людей, придерживающихся диеты вследствие наличия, по их мнению, пищевой аллергии, почти вдвое превышали официальные данные распространённости пищевой аллергии (19% против 10%). Отсутствие понимания точных триггеров аллергических заболеваний, с одной стороны, приводит к формированию нерационально обширных ограничений в питании и социальной активности, с другой — подвергает пациента риску развития тяжёлых аллергических реакций.

Одним из наиболее грозных и потенциально опасных для жизни проявлений атопии является анафилаксия — быстро развивающаяся, жизнеугрожающая, мультисистемная реакция, которая может иметь как IgE-зависимый, так и не-IgE-зависимый механизм [4]. Частота встречаемости анафилаксии среди населения составляет от 0,05 до 2%, однако истинные показатели остаются неясными, что связано с различным по степени тяжести течением, нераспознанными симптомами и отказом от обращения к специалистам [5]. Наиболее частыми причинами тяжёлых анафилактических реакций среди детей являются продукты питания, а у пациентов старше 60 лет — лекарственные препараты [5]. Несмотря на более низкую встречаемость госпитализаций, связанных с укусами насекомых, именно эта причина чаще всего приводит к летальному исходу у пациентов с тяжёлой анафилаксией [6]. L. Ma и соавт. [7] представили данные о том, что в США 75% случаев смерти от анафилаксии за десятилетний период наблюдения были зарегистрированы как вызванные «неуточнённым триггером», что доказывает необходимость ранней диагностики и выявления аллергенов.

Диагностика аллергических заболеваний всегда начинается с тщательно собранного анамнеза, а позже подтверждается с помощью лабораторной диагностики. Открытие более 60 лет назад иммуноглобулина E (IgE) положило начало использованию этого специфического биомаркера для выявления причин аллергических заболеваний [8]. В традиционных лабораторных методах, таких как выявление специфического IgE (sIgE), или при постановке кожных прик-тестов используют неочищенные экстракты растительного или животного происхождения, которые могут состоять из аллергенных и неаллергенных молекул, что значительно снижает точность диагностики

в отношении потенциального триггера [9]. Немаловажным является и то, что провоцирующих факторов аллергических заболеваний может быть намного больше, чем те, на которые непосредственно указывает анамнез пациента.

В 2020 году экспертная комиссия опубликовала консенсусный документ WAO-ARIA-GA2LEN (World Allergy Organization, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Global Allergy and Asthma European Network) по определению и интерпретации сенсibilизации к аллергенным молекулам у пациентов с аллергическими заболеваниями, в котором впервые предложен персонифицированный подход к высокоточной молекулярной диагностике как методу, направленному на определение индивидуального аллергического профиля пациента [10]. Молекулярная диагностика аллергии основана на обнаружении в сыворотке крови IgE, специфичных к отдельным компонентам (молекулам) аллергена из определённого источника [9, 11]. Аллергенный компонент, в свою очередь, представляет собой одиночный белок или, реже, углеводный фрагмент, который может вызывать реакцию гиперчувствительности. Традиционная диагностика аллергии позволяет определить источник сенсibilизации (экстракт аллергена), однако не даёт информации о возможных перекрёстных реакциях или выраженности возможного ответа после контакта с аллергеном. Молекулярная диагностика, в свою очередь, позволяет точно идентифицировать молекулу аллергена, определить возможные перекрёстные реакции, спрогнозировать тяжесть ответа после контакта с этим аллергеном, включая тяжёлые анафилактические реакции, а также оценить ожидаемую эффективность от аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) [12]. Ограничением молекулярной диагностики является то, что концентрация sIgE меняется в зависимости от сезонного воздействия аллергенов, поэтому измерение концентрации целесообразно в течение 2–6 месяцев после контакта с провоцирующим фактором [13]. Стоит также отметить, что чувствительность и специфичность компонентной алергодиагностики неодинакова для всех аллергических молекул [14]. Немаловажным фактором является и то, что повышенная концентрация sIgE к отдельной молекуле достоверно указывает на сенсibilизацию, однако не всегда означает, что компонент является причиной клинических симптомов [15]. Так, в США и Северной Европе наличие sIgE к Ara h 2 является лучшим прогностическим маркером для тяжёлых реакций на арахис, в то время как в средиземноморском районе таким биомаркером является молекула Ara h 9 [16]. Другим примером, демонстрирующим возможности молекулярной алергодиагностики, является определение сенсibilизации к белкам-гомологам главного аллергена пыльцы берёзы Bet v 1, которые представляют собой термолабильные аллергены. Сенсibilизация к таким белкам вызывает, как правило, нетяжёлые местные реакции, например оральный аллергический синдром или респираторные симптомы аллергии, поэтому данные молекулы были предложены в качестве

маркеров лёгких реакций, однако описаны случаи кофакторной анафилаксии у пациентов с моносенсибилизацией к гомологам Bet v 1 (PR-10) [14, 17].

В настоящее время молекулярная диагностика осуществляется разными способами — путём измерения концентрации IgE, специфичного для отдельных молекул аллергена (однокомпонентная диагностика), или методом одновременного измерения концентрации sIgE для многих компонентов в одном тесте (многокомпонентная, мультиплексная диагностика) [18]. Недостатками однокомпонентных методов диагностики являются относительно большой объём сыворотки (до 150 мкл) на один тест, а также относительная дороговизна в пересчёте на один количественный результат sIgE [9, 18].

Многокомпонентная молекулярная диагностика аллергии основана на определении концентрации sIgE для множества различных компонентов аллергена в одном тесте. Матрицы аллергенов, используемые в данном типе анализа, позволяют одновременно проводить анализ IgE, специфичных для множества различных аллергенов в биологическом материале, в течение одного аналитического процесса. В настоящее время для молекулярной диагностики аллергии широкого профиля доступны две мультиплексные платформы — тесты ISAC (Immuno Solid-phase Allergy Chip) и ALEX 2 (Allergy Explorer 2), которые различаются профилем аллергенов, иммунохимической технологией, методом регистрации результатов и объёмом сыворотки, необходимой для проведения теста [9, 15, 19]. Сравнительная характеристика платформ представлена в табл. 1 [9].

Тест ALEX 2 (Вена, Австрия) является современным многокомпонентным твердофазным иммуноферментным анализом, основанным на технологии использования наночастиц (наносфер) в качестве носителей аллергена. Использование технологии наночастиц в качестве

носителей аллергенов позволяет диагностической системе легко модифицировать профиль аллергенов путём замены одной молекулы на другую. Сегодня тест ALEX 2 способен одновременно просчитывать концентрации sIgE для 300 аллергенов, включая 180 молекул и 120 экстрактов, из большинства семейств ингаляционных аллергенов и перекрёстно-реактивных пищевых продуктов [20]. Для проведения теста необходима сыворотка или плазма в объёме всего 100 мкл, а сама аналитическая процедура занимает 3,5 часа [15]. Немаловажной особенностью теста является и то, что пациенту не нужно прекращать приём каких-либо лекарств для проведения диагностики, что особенно актуально в случаях с некупируемыми самостоятельно симптомами аллергических заболеваний.

Представляем серию клинических случаев, демонстрирующих целесообразность применения многокомпонентной молекулярной диагностики у пациентов с аллергическими заболеваниями.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

О пациенте. Пациентка, 6 лет. Из анамнеза известно, что девочка родилась от первой, нормально протекавшей беременности, первых родов, массой тела при рождении 3300 г, длиной 52 см. Грудное вскармливание проводилось до 6 месяцев, после чего на фоне искусственного вскармливания появились первые симптомы пищевой аллергии в виде младенческой формы атопического дерматита лёгкого течения, которые исчезли благодаря исключению из рациона ребёнка аллергенных продуктов и короткому курсу топических глюкокортикоидов. В возрасте 3 лет 3 месяцев девочка подержала в руках арахис, затем коснулась верхнего века, после чего в течение

Таблица 1. Сравнительная характеристика тест-систем ISAC и ALEX 2 [9]
Table 1. Comparative characteristics of the ISAC and ALEX 2 test systems [9]

Сравниваемый параметр	ISAC	ALEX 2
Количество аллергенов в тестовой матрице	112	300
Количество молекул аллергенов	112	180
Количество экстрактов аллергена	0	120
Количество рекомбинантных молекул	74	128
Количество нативных молекул	38	52
Всего источников аллергенов	48	165
Всего семейств аллергенов	51	71
Число уникальных молекул аллергенов	6	51
Метод определения sIgE	Полуколичественный	Количественный
Единицы измерения результатов	Стандартизированные единицы ISAC	кЕд/л
Определение уровня общего IgE	Нет	0–2500 кЕд/л
Объём сыворотки, необходимый для тестирования	30 мкл	100 мкл

нескольких минут появились ангиоотёк, крапивница, кашель и побледнение кожи. После применения парентеральных антигистаминных препаратов состояние постепенно нормализовалось. Спустя месяц после описанного случая и употребления шоколадного батончика ребёнок побледнел вновь, появились уртикарная сыпь и рвота. Приехавшие на вызов сотрудники скорой медицинской помощи ввели внутримышечный раствор дексаметазона и антигистаминного препарата, симптомы были быстро купированы. С возраста 3,5 лет отмечались постоянная заложенность носа, приступы чихания во время игры с мягкими игрушками, ночной приступообразный кашель. С 4 лет у ребёнка появились типичные приступы удушья на фоне острых респираторных инфекций, отмечались реакции в виде бронхоспазма на физическую нагрузку и резкие запахи.

Диагноз. На основании данных анамнеза и клинической картины заболевания установлен диагноз «Атопический дерматит лёгкого течения, ремиссия. Анафилаксия (16.10.2021, 05.11.2021). Бронхиальная астма, атопическая форма, средней степени тяжести, неконтролируемая. Аллергический персистирующий ринит средней степени тяжести. Пищевая аллергия к аллергенам арахиса. Сенсибилизация к бытовым аллергенам».

Учитывая приступы анафилаксии в анамнезе, а также широкий спектр триггеров и симптомов аллергических заболеваний, принято решение о проведении компонент-разделённой диагностики с помощью теста ALEX 2 (табл. 2, 3).

Интерпретация результатов обследования и рекомендации. У пациентки выявлено повышение концентрации IgE к аллергенам растительного происхождения

Таблица 2. Сводная характеристика результатов молекулярной диагностики ALEX 2 (клинический случай 1)
Table 2. Summary characteristics of the results of molecular diagnostics ALEX 2 (clinical case 1)

<i>Пыльца</i>	
Пыльца злаков	0
Пыльца деревьев	0
Пыльца сорняков	0
<i>Клещи</i>	
Домашние пылевые клещи и Амбарные клещи	0
<i>Микроорганизмы</i>	
Плесень и дрожжевые грибы	0
<i>Продукты растительного происхождения</i>	
Бобовые культуры	4
Злаки	0
Специи	0
Фрукты	0
Овощи	0
Орехи и семена	3

<i>Продукты животного происхождения</i>	
Молоко	0
Яйцо	0
Рыба и морепродукты	0
Мясо домашних животных и насекомых	0
<i>Яды и Насекомые</i>	
Муравей, Пчела, Оса	0
Таракан	0
<i>Перхоть животных</i>	
Домашние животные	0
Домашний скот	0
<i>Другие</i>	
Латекс	0
Фикус и Хмель	0
CCD	0
Паразит	0
<i>Семейство перекрёстно-реагирующих аллергенов</i>	
Полкальцин	0
Профилин	0
PR-10	0
Семейство Ole e 1	0
LTPs (белки-переносчики липидов)	0
Запасные белки	4
Липокалин	0
NPC2	0
Serum albumin	0
Парвальбумин	0
Тропомиозин	0
CCD (перекрёстно-реактивные углеводные детерминанты)	0
Утероглобин	0
Аргининкиназа	0
Общий IgE (kU/L)	45

Таблица 3. Результаты молекулярной диагностики к аллергенам арахиса, кешью и фисташек ALEX 2 (клинический случай 1)

Table 3. Results of molecular diagnostics ALEX 2 (clinical case 1)

Аллергены	Молекула	Состав	IgE уровень [kU _A /L]
Арахис	Ara h 1	7/8S Глобулин	5
Арахис	Ara h 2	2S Альбумин	16,23
Арахис	Ara h 3	11S Глобулин	1,68
Арахис	Ara h 4	2S Альбумин	9,57
Кешью	Ana o 3	2S Альбумин	3,3
Фисташки	Pis v 3	2S Альбумин	5,6

(бобовые культуры и орехи: арахис, кешью, фисташки), а именно аллергенам арахиса (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 4), кешью (Ana o 3) и фисташки (Pis v 3). Поскольку аллергены Ara h 1 (7S глобулин), Ara h 2 (2S альбумин), Ara h 3 (7S глобулин), а также Ana o 3 (2S альбумин) и Pis v 1 (2S альбумин) крайне устойчивы к воздействию высоких температур и гидролизу пищеварительных ферментов, следовательно, из рациона питания рекомендовано исключить арахис, который ранее вызывал у ребёнка приступы анафилаксии, а также кешью и фисташки. Наличие низкой перекрёстной реактивности между различными группами орехов позволяет пациентке употреблять другие семена и орехи, например фундук, грецкие, при отсутствии специфических IgE антител к данным продуктам. Кроме того, важно исключить воздействие лекарственных препаратов (антацидных и нестероидных противовоспалительных), которые могут быть кофактором анафилаксии при одновременном употреблении с арахисом, кешью и фисташками.

Несмотря на наличие респираторных проявлений аллергии (бронхиальная астма, аллергический ринит) и указаний в анамнезе о провоцирующей роли контакта с мягкими игрушками, данных за наличие бытовой сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли, а также аллергенам плесневых грибов и пыльцевым аллергенам по результатам теста ALEX 2 не выявлено. Вероятнее всего, триггером обострений респираторной аллергии являются острые респираторные инфекции, однако нельзя исключить формирование сенсibilизации к респираторным аллергенам в будущем.

Пациентам с анафилаксией на пищевые продукты рекомендуется иметь при себе раствор эпинефрина 0,1% (может быть рекомендовано приобретение эпинефрина в форме шприца-тюбика в дозе 0,15 мг), при первых симптомах анафилаксии рекомендуется внутримышечное введение эпинефрина в переднебоковую поверхность верхней трети бедра.

Клинический случай 2

О пациентке. Пациентка, 17 лет, обратилась с жалобами на однократный эпизод побледнения кожных покровов, появление уртикарных высыпаний, ангиоотёка лица и осиплость голоса, развившиеся после употребления пищи, содержащей морепродукты. Из анамнеза известно, что у пациентки отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям (у отца — аллергический ринит, у матери — аллергический риноконъюнктивит). В возрасте 7 лет диагностирована бронхиальная астма лёгкого течения, получала терапию антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

Диагноз. Анафилаксия (?). Пищевая аллергия на морепродукты (?). Бронхиальная астма лёгкого течения, контролируемая, стадия ремиссии.

Для выявления причинно-значимых аллергенов, уточнения спектра сенсibilизации, выявления триггеров

и аллергенов, которые могут вызывать анафилаксию, пациентке назначен тест ALEX 2. Результаты проведённого теста ALEX 2 представлены в табл. 4.

Интерпретация результатов обследования и рекомендации. У пациентки выявлено повышение уровня sIgE к аллергенам клещам домашней пыли — *Dermatophagoides farinae* (Der f 2) и *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 2), тропомиозину Der p 10 и экстракту аллергена Blo t. Выявлено также повышение концентрации sIgE к другим белкам из семейства тропомиозина — американского таракана Per a 7, анизакиды Per a 7, креветки Pen m 1, а также экстрактам обыкновенной мидии, крабового микса, омара и смеси креветок. Выявлено также повышение уровня sIgE к аллергенам арахиса Ara h 1 и Ara h 3.

Тропомиозины — это высококонсервативные термостабильные белки, которые обнаруживаются как в мышечных, так и немuscularных клетках всех видов позвоночных и беспозвоночных. Тропомиозин обнаружен у ракообразных (креветки, омары, крабы, раки), паукообразных (клещи домашней пыли), насекомых (тараканы) и моллюсков (например, кальмары) и является важным перекрёстно-сенсibilизирующим паналлергеном. Сенсibilизация к тропомиозину у пациентки объясняет симптомы анафилаксии при употреблении морепродуктов, в связи с чем рекомендовано исключить их из рациона.

Сенсibilизация к двум запасным белкам (Ara h 1 и Ara h 3) связана с высоким риском тяжёлых реакций при употреблении арахиса. Несмотря на отсутствие данных анамнеза о реакциях на арахис, пациентке рекомендовано исключить его из рациона питания.

Таблица 4. Основные положительные результаты молекулярной диагностики ALEX 2 (клинический случай 2)
Table 4. Results of molecular diagnostics ALEX 2 (clinical case 2)

Аллергены	Молекула	Состав	IgE уровень [kU _A /L]
<i>D. farinae</i>	Der f 2	NPC2	2,45
	Der p 2	NPC2	3,10
<i>D. pteronyssinus</i>	Der p 10	Тропомиозин	5,87
<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t	Экстракт	1,02
Американский таракан	Per a 7	Тропомиозин	3,83
<i>Anisakis simplex</i>	Ani s 3	Тропомиозин	1,82
Обыкновенная мидия	Myt e	Экстракт	1,03
Крабовый микс	Chi spp.	Экстракт	0,95
Омар	Hom g	Экстракт	0,58
Креветка	Pen m 1	Тропомиозин	4,01
Смесь креветок	Lit s	Экстракт	0,98
	Ara h 1	7S Глобулин	2,79
Арахис	Ara h 3	11S Глобулин	3,58

Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли *D. farinae* (Der f 2) и *D. pteronyssinus* (Der p 2) может вызывать круглогодичные респираторные симптомы аллергии, в том числе бронхиальной астмы, и поддерживать хроническое воспаление в дыхательных путях. Аллергены Der p 2 и Der f 2 принадлежат к семейству NPC2 (Niemann–Picktype C2 proteins, белки Нимана–Пика типа C2) и являются мажорными аллергенами, к которым может развиваться первичная сенсибилизация. Пациентке рекомендованы соблюдение гипоаллергенного быта, наблюдение врача-аллерголога с целью контроля течения бронхиальной астмы и определения показаний к проведению АСИТ аллергенами клещей домашней пыли.

Пациентке рекомендовано также иметь при себе раствор эпинефрина 0,1% для немедленного введения при симптомах анафилаксии.

Клинический случай 3

О пациенте. Пациент, 21 год, обратился с жалобами на высыпания, зуд, изменение окраски кожи в области шеи (рис. 1). Из анамнеза известно, что характерные проявления atopического дерматита отмечались с раннего детского возраста, была выявлена сенсибилизация к аллергенам молока, куриного яйца, рыбы и пшеницы. С 16 лет патологический процесс, характеризующийся пятнами розового цвета с мелкопластинчатым шелушением, стал локализоваться в области шеи, лица, верхней трети груди и спины. При осмотре отмечались проявления atopического дерматита по типу head-and-neck (голова и шея). Неоднократно проводилась наружная терапия эмолентами, топическими кортикостероидами без существенного эффекта и достижения длительной ремиссии.

Диагноз. Atopический дерматит, распространённая форма, с преимущественным поражением кожи лица, шеи и передней поверхности грудной клетки, стадия обострения.



Рис. 1. Симптом «грязной шеи»: сетчатая пигментация, пойкилодермия, дисхромия, характерная для head-and-neck atopического дерматита.

Fig. 1. Symptom of a "dirty neck": reticular pigmentation, poikiloderma, dyschromia, characteristic of head-and-neck atopic dermatitis.

Учитывая возможную природу заболевания — гиперчувствительность к дрожжеподобным грибам *Malassezia furfur*, а также торпидное течение данной формы atopического дерматита, с целью выявления причинно-значимых аллергенов и уточнения спектра сенсибилизации принято решение о проведении у пациента молекулярной аллергодиагностики для определения уровней sIgE (табл. 5).

Интерпретация результатов обследования и рекомендации. При данной форме заболевания может быть выявлена сенсибилизация к грибам рода *Malassezia*, что и подтвердили полученные результаты. Выявлена сенсибилизация к ряду молекулярных аллергенов *Malassezia sympodialis*: Mala s 5, Mala s 6 (циклофилин) и Mala s 11 (Mn-супероксиддисмутаза, MnSOD), а также к аллергену *Aspergillus fumigatus* Asp f 6 (Mn-супероксиддисмутаза).

Роль сенсибилизации к аллергенам *Malassezia* при atopическом дерматите показана в ряде исследований [21, 22]. Mala s 5 относится к семейству редоксинальных аллергенов. Степень перекрёстной реактивности с другими представителями этого семейства аллергенов (в плесени и дрожжах) умеренная. Наиболее важными биомаркерами у данного пациента являются Mala s 6 (относится к семейству циклофилина) и Mala s 11 (член семейства Mn-супероксиддисмутазы). Циклофилины представляют собой семейство паналлергенов (включая Mal f 6, Asp f 11, а также аллергены *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae*), обладают высокой перекрёстной реактивностью с циклофилинами человека. Выявленное умеренное повышение sIgE к грибковым аллергенам Mn-супероксиддисмутазы может свидетельствовать о формировании аутоенсибилизации, что требует тщательного наблюдения за течением atopического дерматита.

Степень перекрёстной реактивности с другими членами этого семейства аллергенов высока. Mala s 11 способен индуцировать аутореактивные Т-клетки. Важность этого аллергена при atopическом дерматите подтверждается сильной корреляцией между тяжестью течения и сенсибилизацией к Mala s 11 [23].

Выявленная сенсибилизация к аллергенам *Malassezia* определяет клиническую картину и локализацию atopического дерматита у данного пациента и требует постоянного применения специальных средств по уходу за кожей, а также включения в схемы наружной терапии противогрибковых лекарственных препаратов.

Повышение уровня sIgE к аллергену *A. fumigatus* Asp f 6 расценена как сенсибилизация к спорам данных грибов, присутствующим в атмосфере, почве, на растениях. Пациенту даны рекомендации о соблюдении элиминационных мероприятий, способствующих уменьшению контакта с данным аллергеном. Аллергические симптомы, связанные с сенсибилизацией к *A. fumigatus*, варьируют от аллергического риноконъюнктивита до бронхиальной астмы, которые у данного пациента отсутствовали.

Повышения уровня к другим группам аллергенов, в том числе пищевым животного происхождения, на которые

Таблица 5. Результаты молекулярной диагностики ALEX 2 (клинический случай 3)
Table 5. Results of molecular diagnostics ALEX 2 (clinical case 3)

Аллергены	Молекула	Состав	IgE уровень [kU _A /L]
-	tIgE	-	105,27
<i>Malassezia sympodialis</i>	Mala s 5	Неизвестно	36,93
<i>Malassezia sympodialis</i>	Mala s 6	Циклофилин	4,61
<i>Malassezia sympodialis</i>	Mala s 11	Mn-супероксиддисмутаза	35,00
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 6	Mn-супероксиддисмутаза	18,73

в детском возрасте отмечалась пищевая аллергия, не выявлено. Следовательно, исключать молоко, куриные яйца, рыбу и пшеницу из рациона не следует.

Клинический пример 4

О пациенте. Под нашим наблюдением находился мальчик 8 лет с жалобами на приступы удушья и ангио-отёки век после контакта с перьевыми подушками. Наследственный аллергологический анамнез пациента осложнён: у отца — бронхиальная астма с раннего детства.

В анамнезе ребёнка нет проявлений пищевой аллергии.

С возраста 3 лет отмечались редкие острые респираторные инфекции с симптомами бронхиальной обструкции, с 5 лет — типичные приступы удушья, на основании которых установлен диагноз бронхиальной астмы и назначено лечение будесонидом в дозе 500 мг в сутки через небулайзер. Отмена ингаляционных глюкокортикоидов приводит к появлению приступов затруднённого дыхания.

Диагноз. Бронхиальная астма, атопическая форма, частично контролируемая. Сенсибилизация к бытовым аллергенам (?).

При обследовании выявлено повышение уровня общего IgE до 302 МЕ/мл (при возрастной норме до 100).

С целью уточнения спектра сенсибилизации и определения показаний к проведению АСИТ пациенту проведено многокомпонентное исследование ALEX 2 (табл. 6).

Интерпретация результатов обследования и рекомендации. В результате обследования выявлена сенсибилизация к мажорным аллергенам клещей домашней пыли Der p 1 и Der p 2, Der f 1 и Der f 2, а также Der p 23. Семейство аллергенов цистеиновых протеаз (Der p 1 и Der f 1), семейство аллергенов NPC2 (Der p 2 и Der f 2) являются основными аллергенами и маркерами для назначения АСИТ. Der p 23 входит в семейство

перитрофиноподобных белков-аллергенов (PLP), которые связаны с развитием астмы. Der p 23, впервые идентифицированный в 2013 году, также классифицируется как основной аллерген, поскольку имеет большое клиническое значение (уровень сенсибилизации около 70%) и служит маркером для назначения АСИТ [24].

Таким образом, у пациента выявлена сенсибилизация к нескольким мажорным аллергенам клещей домашней пыли и определены показания к проведению АСИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи пациентов с аллергическими заболеваниями демонстрируют возможности использования многокомпонентных тест-систем молекулярной аллергодиагностики. В результате диагностики удалось разработать индивидуальные диагностические подходы на основании профиля молекулярной сенсибилизации, в частности определить целесообразность соблюдения диеты, необходимость соблюдения элиминационных мероприятий, определить показания к АСИТ. Некоторым пациентам удалось установить точные диетические ограничения и, что не менее важно, определить те продукты, употребление которых разрешено, что позволяет избежать нерациональных ограничений. Ранее в работах было продемонстрировано, что длительная элиминационная диета у детей младшего возраста, которая связана с отказом от употребления основных продуктов питания, может приводить не только к снижению качества жизни, но и нарушению роста или дефициту микроэлементов, таких как кальций или витамин D [25]. Более того, согласно исследованию P. Eigenmann и соавт. [26], 25% пациентов, которые имели в анамнезе пищевую реакцию, продолжили придерживаться элиминационной диеты даже при отрицательных результатах оральной провокационной пробы. Причинами ограничений являлись

Таблица 6. Результаты молекулярной диагностики ALEX 2 (клинический случай 4)
Table 6. Results of molecular diagnostics ALEX 2 (clinical case 4)

Аллергены	Молекула	Состав	IgE уровень [kU _A /L]
Американский клещ домашней пыли	Der f 1	Цистеиновые протеазы	44,31
Американский клещ домашней пыли	Der f 2	NPC2	44,22
Европейский клещ домашней пыли	Der p 1	Цистеиновые протеазы	17,65
Европейский клещ домашней пыли	Der p 2	NPC2	46,76
Европейский клещ домашней пыли	Der p 23	Перитрофин-подобный белок	34,8

страх повторной аллергической реакции, сомнения в наличии сенсibilизации, а также различия в рекомендациях аллерголога и врача общей практики [27]. В клиническом случае 3 показано отсутствие сенсibilизации к пищевым аллергенам у пациента с atopическим дерматитом, выявленная сенсibilизация к аллергенам дрожжевых грибов определяет назначение рациональной наружной комбинированной терапии с использованием топических глюкокортикоидов и противогрибковых препаратов, при этом не требуется исключения из рациона ряда аллергенов животного и растительного происхождения. У пациентов, представленных в рамках клинических случаев 1 и 2, был обнаружен риск тяжёлых аллергических реакций, что позволило дать соответствующие рекомендации по профилактике развития и последствий анафилаксии. Наличие первичной сенсibilизации к молекуле Der p 10 (тропомиозин) объясняет появление симптомов пищевой аллергии на морепродукты в клиническом случае 3, что также позволило разработать индивидуальные рекомендации по питанию. Результаты многокомпонентной диагностики, представленные в клиническом случае 4, дали возможность выявить у пациента основные маркеры для назначения АСИТ, что, согласно международным рекомендациям, снижает вероятность неадекватного клинического ответа на терапию [28]. В описанном случае у ребёнка с бронхиальной астмой возможно успешное проведение АСИТ в результате доказанной сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли Der p 1 и Der p 2, Der f 1 и Der f 2, а также Der p 23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокоточная молекулярная диагностика — это метод персонализированной медицины, направленный на определение индивидуального аллергического профиля пациента.

Существенным преимуществом молекулярной аллeргодиагностики являются возможность определения сенсibilизации к мажорным и минорным компонентам аллергенов, что позволяет выявить первичную сенсibilизацию, возможность перекрёстных реакций. Выявление сенсibilизации к мажорным аллергенам позволяет с большей степенью уверенности определить показания к АСИТ.

Четыре клинических случая, представленные в статье, демонстрируют применение многокомпонентной диагностики в клинической практике, позволяя выявить не только основные аллергены, но и возможные перекрёстные реакции, что важно для профилактики тяжёлых аллергических реакций, включая анафилаксию.

Многокомпонентная тест-система ALEX 2 является современным методом диагностики, повышающим эффективность диагностического поиска и проводимой терапии, что значительно улучшает качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка рукописи проведена при поддержке МФК ИНМУНОТЕХ.

Конфликт интересов. О.И. Филимонова является заведующей КДЛ ALEXLAB, МФК ИНМУНОТЕХ. Другие авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Г.А. Новик — консультация и ведение пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.Б. Тармазова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; М.В. Жданова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.В. Тамразова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи, О.И. Филимонова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию медицинских данных и фотографий в Российском аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by IPC INMUNOTECH.

Competing interests. Olga I. Filimonova is the head of KDL ALEXLAB, MFC INMUNOTECH. Other authors declare that they have no competing interests.

Authors' 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. G.A. Novik — consultation and management of patients, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; O.B. Tarmazova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; M.V. Zhdanova — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; A.V. Tamrazova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article, O.I. Filimonova — literature review, collection and analysis of literary sources.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient and their law representatives for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alsaleh N.B., Brown J.M. Engineered nanomaterials and type I allergic hypersensitivity reactions // *Front Immunol.* 2020. N 11. P. 222. EDN: KRHHHV doi: 10.3389/fimmu.2020.00222
2. Sánchez-Borges M., Martin B.L., Muraro A.M., et al. The importance of allergic disease in public health: An iCAALL statement // *World Allergy Organ J.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s40413-018-0187-2
3. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults // *JAMA Netw Open.* 2019. Vol. 2, N 1. P. e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
4. Dribin T.E., Motosue M.S., Campbell R.L. Overview of allergy and anaphylaxis // *Emergency medicine clinics of North America.* 2022. Vol. 40, N 1. P. 1–17. EDN: TVSRDO doi: 10.1016/j.emc.2021.08.007
5. Turner P.J., Campbell D.E., Motosue M.S., Campbell R.L. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 4. P. 1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027
6. Mullins R.J., Wainstein B.K., Barnes E.H., et al. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013 // *Clin Exp Allergy.* 2016. Vol. 46, N 8. P. 1099–1110. doi: 10.1111/cea.12748
7. Ma L., Danoff T.M., Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133, N 4. P. 1075–1083. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.029
8. Matsui E.C., Sampson H.A., Bahnson H.T., et al. Allergen-specific IgE as a biomarker of exposure plus sensitization in inner-city adolescents with asthma // *Allergy.* 2010. Vol. 65, N 11. P. 1414–1422. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02412.x
9. Lis K., Bartuzi Z. Selected technical aspects of molecular allergy diagnostics // *Curr Issues Mol Biol.* 2023. Vol. 45, N 7. P. 5481–5493. EDN: BSGJCH doi: 10.3390/cimb45070347
10. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD): Update 2020 // *World Allergy Organ J.* 2020. Vol. 13, N 2. P. 100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
11. Luengo O., Labrador-Horrillo M. Molecular allergy diagnosis in clinical practice: Frequently asked questions // *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2022. Vol. 32, N 1. P. 1–12. EDN: FOANVW doi: 10.18176/jiaci.0769
12. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W., et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper // *World Allergy Organ J.* 2020. Vol. 13, N 2. P. 100080. EDN: UCHPGJ doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080
13. Dodig S., Čepelak I. The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy // *Biochem Med (Zagreb).* 2018. Vol. 28, N 2. P. 020501. doi: 10.11613/BM.2018.020501
14. Dodig S., Čepelak I. The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy // *Biochem Med (Zagreb).* 2018. Vol. 28, N 2. P. 020702. doi: 10.11613/BM.2018.021201
15. Alessandri C., Ferrara R., Bernardi M.L., et al. Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: Why clinicians should know allergen molecule structures // *Clin Transl Allergy.* 2017, N 7. P. 21. doi: 10.1186/s13601-017-0158-7
16. Röseler S., Balakirski G., Plange J., et al. [Anaphylaxie auf PR-10-Proteine (Bet v1-Homologe). (In German).] // *Hautarzt.* 2013. Vol. 64, N 12. P. 890–892. doi: 10.1007/s00105-013-2683-1
17. Смольников Е.В., Литовкина А.О., Бязрова М.Г. Кофакторная анафилаксия у пациента с сенсibilizацией к семейству PR-10 белков // *Российский аллергологический журнал.* 2023. Т. 20, № 4. С. 543–548. EDN: LBTHQL doi: 10.36691/RJA16898
18. Kleine-Tebbe J., Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: Methodological and practical considerations for use in clinical routine: Part 18 of the series molecular allergology // *Allergo J Int.* 2015. N 24. P. 185–197. doi: 10.1007/s40629-015-0067-z
19. Westwood M., Ramaekers B., Lang S., et al. ImmunoCAP ISAC and microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: A systematic review and cost analysis // *Health Technol Assess.* 2016. Vol. 20, N 67. P. 1–178. doi: 10.3310/hta20670
20. Platteel A.C., van der Pol P., Murk J.L., et al. A comprehensive comparison between ISAC and ALEX2 multiplex test systems // *Clin Chem Lab Med.* 2022. Vol. 60, N 7. P. 1046–1052. doi: 10.1515/cclm-2022-0191
21. Glatz M., Bosshard P.P., Hoetenecker W., Schmid-Grendelmeier P. The role of *Malassezia* spp. in atopic dermatitis // *J Clin Med.* 2015. Vol. 4, N 6. P. 1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
22. Nowicka D., Nawrot U. Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses.* 2019. Vol. 62, N 7. P. 588–596. doi: 10.1111/myc.12913
23. Schmid-Grendelmeier P., Flückiger S., Disch R. et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. // *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2005. Vol. 115, N 5. P. 1068–1075. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.065
24. Huang Y., Wang C., Lin X., et al. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients // *Clin Transl Allergy.* 2019. N 9. P. 64. doi: 10.1186/s13601-019-0305-4
25. Gargano D., Appanna R., Santonicola A., et al. Food allergy and intolerance: A narrative review on nutritional concerns // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, N 5. P. 1638. doi: 10.3390/nu13051638
26. Eigenmann P.A., Caubet J.C., Zamora S.A. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges // *Pediatric Allergy Immunol.* 2006. Vol. 17, N 8. P. 601–605. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00455.x
27. Miceli Sopo S., Monaco S., Greco M., Onesimo R. Prevalence of adverse reactions following a passed oral food challenge and factors affecting successful re-introduction of foods. A retrospective study of a cohort of 199 children // *Allergol Immunopathol.* 2016. Vol. 44, N 1. P. 54–58. doi: 10.1016/j.aller.2015.04.010
28. Greenhawt M., Oppenheimer J., Nelson M., et al. Sublingual immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol. 118, N 3. P. 276–282.e2. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.009

REFERENCES

1. Alsaleh NB, Brown JM. Engineered nanomaterials and type I allergic hypersensitivity reactions. *Front Immunol.* 2020;(11):222. EDN: KRHHHV doi: 10.3389/fimmu.2020.00222
2. Sánchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, et al. The importance of allergic disease in public health: An iCAALL statement. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):8. doi: 10.1186/s40413-018-0187-2

3. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
4. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of allergy and anaphylaxis. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):1–17. EDN: TVSRDO doi: 10.1016/j.emc.2021.08.007
5. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027
6. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, et al. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(8):1099–1110. doi: 10.1111/cea.12748
7. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1075–1083. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.029
8. Matsui EC, Sampson HA, Bahnson HT, et al. Allergen-specific IgE as a biomarker of exposure plus sensitization in inner-city adolescents with asthma. *Allergy*. 2010;65(11):1414–1422. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02412.x
9. Lis K, Bartuzi Z. Selected technical aspects of molecular allergy diagnostics. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(7):5481–5493. EDN: BSGJCH doi: 10.3390/cimb45070347
10. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
11. Luengo O, Labrador-Horrillo M. Molecular allergy diagnosis in clinical practice: Frequently asked questions. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2022;32(1):1–12. EDN: FOANVW doi: 10.18176/jiaci.0769
12. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100080. EDN: UCHPGJ doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080
13. Dodig S, Čepelak I. The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(2):020501. doi: 10.11613/BM.2018.020501
14. Dodig S, Čepelak I. The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(2):020702. doi: 10.11613/BM.2018.021201
15. Alessandri C, Ferrara R, Bernardi ML, et al. Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: Why clinicians should know allergen molecule structures. *Clin Transl Allergy*. 2017;7(7):21. doi: 10.1186/s13601-017-0158-7
16. Röseler S, Balakirski G, Plange J, et al. [Anaphylaxie auf PR-10-Proteine (Bet v1-Homologe). (In German).] *Hautarzt*. 2013;64(12):890–892. doi: 10.1007/s00105-013-2683-1
17. Smolnikov EV, Litovkina AO, Byazrova MG. Development of cofactor-dependent anaphylaxis in a patient with cross-reactive food. *Russ J Allergol*. 2023;20(4):543–548. EDN: LBTHQL doi: 10.36691/RJA16898
18. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: Methodological and practical considerations for use in clinical routine: Part 18 of the series molecular allergology. *Allergo J Int*. 2015;(24):185–197. doi: 10.1007/s40629-015-0067-z
19. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. ImmunoCAP ISAC and microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: A systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(67):1–178. doi: 10.3310/hta20670
20. Platteel AC, van der Pol P, Murk JL, et al. A comprehensive comparison between ISAC and ALEX2 multiplex test systems. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(7):1046–1052. doi: 10.1515/cclm-2022-0191
21. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The role of *Malassezia* spp. in atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4(6):1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
22. Nowicka D, Nawrot U. Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses*. 2019;62(7):588–596. doi: 10.1111/myc.12913
23. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):1068–1075. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.065
24. Huang Y, Wang C, Lin X, et al. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Clin Transl Allergy*. 2019;9(9):64. doi: 10.1186/s13601-019-0305-4
25. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, et al. Food allergy and intolerance: A narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*. 2021;13(5):1638. doi: 10.3390/nu13051638
26. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(8):601–605. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00455.x
27. Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, Onesimo R. Prevalence of adverse reactions following a passed oral food challenge and factors affecting successful re-introduction of foods. A retrospective study of a cohort of 199 children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(1):54–58. doi: 10.1016/j.aller.2015.04.010
28. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, et al. Sublingual immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(3):276–282.e2. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.009

ОБ АВТОРАХ

* **Новик Геннадий Айзикович**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: 0000-0002-7571-5460;
eLibrary SPIN: 6289-0209;
e-mail: ga_novik@mail.ru

Тамразова Ольга Борисовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3261-6718;
eLibrary SPIN: 5476-8497;
e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Gennady A. Novik**, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 2 Litovskaya street, 194100 Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0002-7571-5460;
eLibrary SPIN: 6289-0209;
e-mail: ga_novik@mail.ru

Olga B. Tamrazova, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: 0000-0003-3261-6718;
eLibrary SPIN: 5476-8497;
e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Жданова Марина Владимировна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-7035-0100;

eLibrary SPIN: 2204-3465;

e-mail: zhdanova-marina@rambler.ru

Тамразова Анаит Вардановна;

ORCID: 0000-0002-4672-697X;

eLibrary SPIN: 1563-1190;

e-mail: anaittamrazova@gmail.com

Филимонова Ольга Игоревна;

ORCID: 0000-0001-9660-464X;

eLibrary SPIN: 7127-9906;

e-mail: ofilimonova.iit@gmail.com

Marina V. Zhdanova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-7035-0100;

eLibrary SPIN: 2204-3465;

e-mail: zhdanova-marina@rambler.ru

Anait V. Tamrazova, MD;

ORCID: 0000-0002-4672-697X;

eLibrary SPIN: 1563-1190;

e-mail: anaittamrazova@gmail.com

Olga I. Filimonova;

ORCID: 0000-0001-9660-464X;

eLibrary SPIN: 7127-9906;

e-mail: ofilimonova.iit@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СПЕЦПРОЕКТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



«Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на сайте www.allergovestnik.ru



Рецидивирующие респираторные инфекции у детей – более чем актуальная проблема. С каждым годом количество таких пациентов растет. Ребенок, регулярно болеющий хроническими простудными заболеваниями более двух раз в месяц, вызывает беспокойство как родителей, так и медицинских специалистов.

Частая заболеваемость может быть вызвана целым рядом причин, в том числе адаптацией ребенка к детскому саду или школе, аллергическими заболеваниями, заболеваниями ЛОР-органов, иммунодефицитными состояниями.

На сегодняшний день у врачей-педиатров отсутствует алгоритм дифференциальной диагностики состояний, которые могут проявляться повторными респираторными инфекциями, что приводит к неэффективным схемам профилактики и лечения. Нередки случаи, когда противовоспалительная терапия при повторных респираторных заболеваниях не проводится или используются неэффективные схемы, что приводит к длительным повторным инфекциям. Случается и так, что медицинские работники не видят в этом проблемы и не занимаются диагностическим поиском, предпочитая лечить симптомы. А ведь часто болеющим детям можно и нужно оказывать эффективную помощь.

Ведущие эксперты в области детской аллергологии-иммунологии, педиатрии, отоларингологии, пульмонологии и других специальностей помогут разобраться практикующим врачам в особенностях диагностики и лечения часто болеющих детей в рамках эксклюзивных публикаций и бесплатных вебинаров проекта «Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на федеральном медицинском портале для врачей «Вестник аллерголога-иммунолога» (www.allergovestnik.ru).

ОПУБЛИКОВАННЫЕ СТАТЬИ



Часто болеющий ребенок: актуальная медицинская проблема или миф советской педиатрии

Автор: Масальский Сергей Сергеевич



«Мы любим «лечить анализы» – и врачи, и родители»: как в Казахстане совершенствуют практику ведения часто болеющих детей

Автор: Боева Наталья Сергеевна



Вакцинопрофилактика часто болеющих детей

Автор: Харит Сусанна Михайловна



От первых симптомов до установления диагноза может пройти до 37 лет

Автор: Хакимова Резеда Фидаиловна



Современные принципы антимикробной терапии в педиатрической практике

Автор: Викулов Георгий Христович



Иммунная система ребенка: в материнской утробе, бактериальной среде, социуме

Автор: Смолкин Юрий Соломонович

ЗАПИСИ ВЕБИНАРОВ



Патогенетическая терапия и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций в условиях пандемии

Лектор: Калюжин Олег Витальевич



Ключевые позиции специфической профилактики инфекций у детей, вопросы вакцинации

Лектор: Харит Сусанна Михайловна



Специфическая и неспецифическая профилактика инфекций

Лектор: Хакимова Резеда Фидаиловна

Лектор: Калюжин Олег Витальевич



Рациональная антимикробная терапия при патологиях верхних и нижних дыхательных путей

Лектор: Викулов Георгий Христович



ОРВИ как маска бронхиальной астмы у детей

Лектор: Овсянников Дмитрий Юрьевич

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

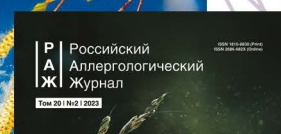


Организаторы проекта:

Издательство «Фармарус Принт Медиа» и Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР).

«Российский Аллергологический Журнал»

- Актуальные научные исследования и обзоры, описание клинических случаев, клинические рекомендации в области аллергологии и клинической иммунологии, педиатрии, дерматовенерологии
- Периодичность выхода: 4 номера в год (март, июнь, сентябрь, декабрь)
- Формат: бумажный, электронный.
- Объем: 112-156 страниц.



rusalljournal.ru
podpiska@pharmaruspm.ru
+7 (991) 786-53-06

Подписка на сайте rusalljournal.ru



1. Зарегистрируйтесь в личном кабинете
2. Войдите в раздел «Моя подписка»
3. Выберите вариант подписки
4. После оплаты пришлите подтверждение на электронный адрес podpiska@pharmaruspm.ru

Подписка в бумажных каталогах и сайтах

Подписной индекс

«Урал-Пресс»

ural-press.ru

Печатная версия: 014580
Электронная версия: 014581

«Почта-России»

podpiska.pochta.ru

ПС468

«Пресса по подписке»

www.aks.ru

E13156

20

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ
И ИММУНОЛОГИИ

РААКИ
2024

Цифровое Деловое Пространство
Москва, ул. Покровка, 47

10-11 ИЮНЯ 2024



Регистрация на Конгресс

Хроническая спонтанная крапивница: решенная проблема или серьезный вызов?

Хроническая крапивница



Хроническая крапивница серьезно ухудшает качество жизни

5-6/10 пациентов
страдают от эпизодов ангиоотека^{2,9}

5/10 пациентов имеют тяжелое
и средней тяжести течение заболевания^{2,9}


Депрессия (**32,8%**)
и тревога (**50,9%**)^{2,7-10}


Проблемы
со сном (**58,0%**)^{2,7-10}


Снижение
социальной активности (**67,1%**)^{2,7-10}

Цель терапии ХСК – достижение полного контроля над симптомами заболевания¹


60% пациентов с ХСК
продолжают испытывать симптомы,
несмотря на лечение Н1-АГП второго
поколения в стандартных дозах¹¹


Омализумаб рекомендуется
в качестве второй линии терапии ХСК
в соответствии с новым международным
руководством по крапивнице^{1**}

Клинические рекомендации МЗ РФ по Крапивнице 2023 г. рекомендуют добавить омализумаб во второй линии терапии с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда¹².

*Аутоиммунитет I типа (аутоаллергия) и аутоиммунитет IIb типа (образование аутоантител, активирующих тучные клетки); **Международное руководство EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI по определению, классификации, диагностике и лечению крапивницы. Данное руководство создано по инициативе секции дерматологии Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (The Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN)), центром компетенции и передового опыта по ведению крапивницы и ангиоотека (Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence (UCAREs and ACAREs)), Европейского дерматологического форума (The European Dermatology Forum (EDF); EuroGuiDerm), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации алергии, астмы и клинической иммунологии (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)).

ХСК – хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница; ХИндК – хроническая индуцированная крапивница; АГП – антигистаминный препарат

1. Zuberbier T, et al. Allergy, 2021; Epub-ahead. 2. Maurer M, et al. Allergy, 2011;66:317–30. 3. Lee SJ, et al. Allergy, asthma & immunology research, 2017;9(3):212–219. 4. Greive J, Bernstein J. Expert Review of Clinical Immunology, 2017;13(4):311–318. 5. Fricke J, et al. Allergy, 2020;75(2):423–432. 6. Maurer M, et al. Allergy, 2017;72(12):2005–2016. 7. Kang MJ, et al. Annals of dermatology, 2009;21(3):226–229. 8. Silveiras M, et al. Revista da Associação Médica Brasileira, 2011;57(5):577–582. 9. Balp M-M, et al. The Patient-Patient-Centered Outcomes Research, 2015;8(6):551–558. 10. Özkan M, et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2007;99(1):29–33. 11. Guillen-Aguinaga S, et al. British Journal of Dermatology, 2016;175(6):1153–1165. 12. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/264_2 Клинические рекомендации МЗ РФ. Крапивница. ID 264.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, пр-кт Ленинградский, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70. Факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru