

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1359>

## Перспективные направления патогенетической терапии хронической крапивницы

А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Крапивница является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. Согласно международным рекомендациям, терапией первой и второй линии крапивницы являются  $H_1$ -антигистаминные препараты 2-го поколения, терапией третьей линии – моноклональное антитело к IgE – омализумаб.

**Основная часть.** В обзоре обсуждаются патогенетические механизмы крапивницы с позиции поиска новых мишеней для разработки таргетной терапии. Приводятся данные о клинических испытаниях новых биологических препаратов для лечения крапивницы. Представлены данные о безопасности и эффективности применения антигистаминных препаратов второго поколения в четырехкратной дозировке, а также критерии, важные для индивидуального подбора препарата.

**Ключевые слова:** крапивница, кожный зуд, моноклональные антитела, омализумаб,  $H_1$ -антигистаминные препараты, биластин

**Для цитирования:** А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко. Перспективные направления патогенетической терапии хронической крапивницы. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):33-43. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1359>

## Promising directions of pathogenetic treatment of chronic urticaria

A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

**ABSTRACT. Introduction.** Nowadays urticaria is one of the most common diseases. According to the International Guidelines for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria, 2<sup>nd</sup>-generation  $H_1$ -antihistamines are recommended to be used as the first-line and second-line therapy. Omalizumab, a humanized monoclonal anti-IgE antibody, is assumed to be the third-line therapy in urticaria treatment.

**Summary.** In this review we discuss the latest data on pathogenetic mechanisms of urticaria, focusing on the search of the new targets for the therapy. We represent the latest clinical trials of the new biological treatment for urticaria. Safety and efficiency of 4-folds higher therapeutical dose of the 2<sup>nd</sup> generation  $H_1$ -antihistamines, and criteria for personalized selection of the antihistamines are discussed.

**Keywords:** urticaria, skin pruritis,  $H_1$ -antihistamines, bilastine, monoclonal antibodies, omalizumab

**For citation:** A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko. Promising directions in pathogenetic treatment of chronic urticaria. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):33-43. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1359>

### Введение

Крапивница является одним из наиболее распространенных заболеваний: по данным популяционных эпидемиологических исследований, от 15 до 20% людей имели хотя бы один эпизод крапивницы

в течение жизни. Несмотря на то что крапивница не позиционируется как угрожающее жизни заболевание, она оказывает выраженное действие на физическое и психоэмоциональное состояние больных, снижая качество их жизни [1].

#### Для корреспонденции

Литовкина Алла Олеговна, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.  
E-mail: [dr.litovkina@gmail.com](mailto:dr.litovkina@gmail.com)  
ORCID ID: 0000-0002-5021-9276

#### For correspondence

Litovkina Alla O., graduate student in Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow.  
E-mail: [dr.litovkina@gmail.com](mailto:dr.litovkina@gmail.com)  
ORCID ID: 0000-0002-5021-9276

Статья поступила 23.05.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации Т.Г. Елисютиной

Крапивница является экономически значимой проблемой: сумма ежегодных прямых затрат больно-го крапивницей, связанных с покупкой медикаментов, обращением за специализированной помощью и лабораторными исследованиями, и непрямы-х затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, составляет в среднем \$2048 [2].

Вместе с ростом заболеваемости появляются но-вые терапевтические возможности для достижения контроля над крапивницей, в том числе биологиче-ские препараты, однако блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминных рецепторов (антигистаминные препараты – АГ) по-прежнему являются препаратами 1-й и 2-й линий терапии [3, 4]. Каждый случай требует индивидуаль-ного подхода. При этом чрезвычайно важно назна-чать препарат, исходя из клинического профиля па-циента (возраст, тяжесть и длительность заболевания, коморбидные состояния и принимаемые препараты для их лечения, беременность и лактация и др.). Об-раз жизни пациента, комплаенс и доступность тера-пии в финансовом плане также должны учитываться специалистом при назначении лечения [5].

Тем не менее при существующем многообразии препаратов, рекомендованных для лечения крапив-ницы, в некоторых случаях заболевание остается устойчивым к терапии, поэтому в настоящее время ведется активный поиск новых мишеней для лечения.

В данном обзоре рассмотрены актуальные дан-ные о патогенетических механизмах крапивницы, современных препаратах, применяемых для лечения крапивницы, о новых, потенциально перспектив-ных мишенях для таргетной терапии крапивницы.

**Эпидемиология крапивницы**

Объединенные международные рекомендации по лечению крапивницы разработаны Европей-ской Академией Аллергии и Клинической Им-мунологии (EAACI), Глобальной Европейской сетью по изучению аллергии и астмы (GA<sup>2</sup>LEN), Европейским дерматологическим форумом (EDF) и Всемирной организацией аллергии (WAO). Их последний пересмотр осуществлялся в 2018 г. Рос-сийские Федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы (последний пересмотр в 2019 г.) полностью соответствуют международным рекомендациям EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO [3, 4].

Согласно определению, крапивница – это груп-па заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотектов. Текущая классификация учитывает как продолжительность, так и триггеры крапивницы. В зависимости от дли-тельности сохранения симптомов выделяют острую (до 6 нед) и хроническую (симптомы сохраняются больше 6 нед) крапивницу (ХК). В зависимости от того, появляются ли симптомы спонтанно или вызываются определенным триггером, ХК класси-фицируется как хроническая спонтанная крапив-

ница (ХСК) или индуцируемая крапивница (ИК). Более детально классификация ХК представлена в табл. 1 [4].

**Таблица 1. Классификация хронической крапивницы [4]**

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница	Индуцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотектов в период от 6 нед и более вследствие известных и неизвестных причин	Симптоматический дермо-графизм Индуцируемая холодом кра-пивница Крапивница от давления Солнечная крапивница Индуцируемая теплом кра-пивница Вибрационный ангиоотек Холинергическая крапив-ница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

Примерно у 60% пациентов с ХСК хотя бы од-нажды уртикарные высыпания сопровождалась ангионевротическим отеком. В 10–20% случаев ангионевротический отек может быть первым и часто единственным проявлением крапивницы [6].

Обострение крапивницы могут сопровождать до-полнительные симптомы, такие как боль в суставах или отеки в их проекции, головная боль/усталость, гиперемия кожных покровов, хрипы или одышка, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, учащенное сердцебиение [6].

Согласно последним данным систематического обзора с мета-анализом распространенности ХК [7], выявлены следующие закономерности:

- ХК у детей и взрослых встречается с одинако-вой частотой;
- распространенность ХК увеличивается с тече-нием времени;
- существуют значительные различия в распро-страненности ХК в географических регионах.

Исходя из анализа опубликованных данных, об-щая распространенность ХК в мире по всем возраст-ным группам оценивается в 0,7%. Это подтверждает, что ХК является распространенным заболеванием. Интересно, что новые данные также показывают, что распространенность ХК у детей и взрослых существенно не различается в разных возрастных группах и оценивается в среднем в 1%.

Согласно последним эпидемиологическим дан-ным, распространенность ХК среди детей в Европе составила 1,1%, в Корее – 1,8%. Распространенность ХК у женщин выше, чем у мужчин (1,3 против 0,8%). Распространенность ХК у детей различалась в за-висимости от пола: 1,1% для мальчиков и 1% для девочек [7].

Сравнение всех доступных исследований, в которых оценивалась распространенность ХК в разные моменты времени в одном и том же регионе, показало увеличение распространенности с течением времени. Географическими регионами с высокой распространенностью являются Латинская Америка и Азия с (распространенность составила 5 и 1,4% соответственно). В Северной Америке, напротив, выявлен самый низкий уровень распространенности. Причины такой неоднородности в настоящее время неясны [7].

### Патогенетические механизмы крапивницы – что нового?

Хотя крапивница является распространенным заболеванием, ее патогенез все еще остается не до конца понятным. Текущие исследования в области механизмов патогенеза крапивницы сосредоточены на трех темах: детальная характеристика вовлеченных клеток и медиаторов, определение механизмов активации тучных клеток и исследование аутоиммунных процессов, связанных с ХСК [6].

Патогномоничные симптомы крапивницы, такие как покраснение кожи, волдырные высыпания, зуд, являются следствием вазодилатации, увеличения проницаемости сосудов, инфильтрации тканей и стимуляции сенсорных нервных окончаний в результате активации, дегрануляции и высвобождения вазоактивных субстанций из тканевых тучных клеток. Тучные клетки содержат множество электронномикроскопически плотных гранул с преформированными медиаторами, такими как гистамин, цитокины и хемокины. Их высвобождение запускает образование метаболитов арахидоновой кислоты: простагландина D<sub>2</sub> (ПГД<sub>2</sub>), лейкотриена E<sub>4</sub> (ЛТЕ<sub>4</sub>) и фактора активации тромбоцитов (ФАТ). В коже и периферической крови больных ХСК идентифицированы следующие медиаторы тучных клеток: фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-16, трансглутаминаза 2, а также некоторые хемокины. Эти медиаторы действуют как хемоаттрактанты для эозинофилов, нейтрофилов и Т-клеток. При биопсии уртикарных элементов обнаруживается смешанный периваскулярный инфильтрат, состоящий из моноцитов, эозинофилов, базофилов и в основном CD4<sup>+</sup> Т-клеток. В инфильтрате определяется большое количество провоспалительных цитокинов, инициирующих Th2-иммунный ответ (ИЛ-33, ИЛ-25, тимический стромальный лимфопоэтин), а также ИЛ-4, ИЛ-5, интерферон- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , что говорит о смешанном Th2/Th1-иммунном ответе [6].

Многие исследования последних лет были направлены на изучение роли базофилов в патогенезе крапивницы. Было показано, что для пациентов с ХК характерно изменение функционирования FcRI

рецептора базофилов и базопения в периферической крови. Пониженная экспрессия рецептора-хемоаттрактанта CRTH2 (гомолог молекул, экспрессируемых на Т-хелперах 2-го типа) на базофилах и эозинофилах у пациентов с ХСК по сравнению со здоровыми лицами была связана с постоянной стимуляцией этих клеток ПГД<sub>2</sub>. В сыворотках больных ХСК были обнаружены повышенные уровни ИЛ-31. ИЛ-31 выделяется базофилами и может стимулировать базофильный хемотаксис и активировать высвобождение ИЛ-4 и ИЛ-13. Повышенная экспрессия CD63 на базофилах пациентов с ХСК по сравнению со здоровыми донорами коррелирует с аллергической сенсibilizацией, аутореактивностью сыворотки и повышенной реактивностью базофилов. У пациентов с ХК было также подтверждено парадоксальное подавление активности Fc $\epsilon$ RI базофилов, оцениваемой по секреции гистамина, вызванной анти-Fc $\epsilon$ RI или анти-IgE антителами, что скорее всего обусловлено постоянным высвобождением гистамина из базофилов. Было экспериментально доказано, что сыворотка, взятая у пациентов с ХСК во время обострения, подавляет активность Fc $\epsilon$ RI базофилов, даже когда запасы IgE и IgG были истощены. В настоящее время продолжается изучение вопроса – лежат ли изменения базофилов в основе патогенеза крапивницы или являются вторичными [6, 8]. При исследовании биоптатов кожи больных крапивницей наблюдалась эозинофилия тканей как в образцах кожи, полученных в период обострения заболевания, так и в образцах, взятых в период ремиссии. Это наблюдение, а также полученные ранее данные о микрососудистых изменениях и увеличении числа тучных клеток дают основание полагать, что кожа больных ХСК всегда «подготовлена» к появлению уртикарных высыпаний. Также высказано предположение, что экспрессируемые эозинофилами тканевые факторы участвуют в активации системы свертывания крови, что позволяет по-новому взглянуть на роль эозинофилов в патогенезе крапивницы [6, 8].

### Активация тучных клеток. Роль аутоиммунитета в патогенезе крапивницы

По разным данным, приблизительно у 40% пациентов с ХСК были обнаружены аутоантитела класса IgG1 и IgG3, направленные против  $\alpha$ -цепи высокоаффинного рецептора IgE (Fc $\epsilon$ RI) и/или IgE. Связывание аутоантител с мишенью приводит к активации системы комплемента, последующему образованию C5a компонента комплемента, который, связываясь с C5a-рецептором на тучных клетках, приводит к их активации и дегрануляции. Интересно, что у пациентов с аутоиммунным механизмом ХК по сравнению с пациентами, страдающими другими формами ХК, были значительно повышены концентрации некоторых хемокинов, таких как CCL17,

CCL26 и CCL27, и их концентрация коррелировала с тяжестью заболевания [6]. За прошедший год были идентифицированы и охарактеризованы две группы сигналов, приводящих к дегрануляции тучных клеток (ТК): IgE-аутоантитела к аутоаллергенам и аутоантитела, которые нацелены на активацию рецепторов ТК. Эти два типа аутоиммунной гиперчувствительности были обозначены как аутоиммунитет I типа (также называемый аутоаллергией) и аутоиммунитет IIb типа. В настоящее время они рассматриваются как наиболее значимые этиологические факторы для большинства пациентов с ХСК. В зависимости от преобладающего механизма аутоиммунитета было предложено выделить два эндотипа ХК [8].

При развитии ХК по аутоиммунному механизму I типа аутоантигены (или аутоаллергены) связывают IgE-аутоантитела на ТК и базофилах, что вызывает высвобождение вазоактивных медиаторов. Роль аутоиммунитета I типа при крапивнице была обозначена еще 20 лет назад после выделения IgE-аутоантител к микросомальному антигену щитовидной железы в сыворотке крови пациента с ХСК. С тех пор многие исследования дополнительно характеризовали распространенность и значимость аутоиммунитета I типа в патогенезе ХСК; было также доказано, что тиреопероксидаза (ТПО) является значимым аутоаллергеном у больных ХСК. В одном исследовании обнаружено, что более половины из 478 проанализированных пациентов с ХСК имеют повышенные уровни аутоантител изотипа IgE к ТПО (IgE-анти-ТПО). Однако ТПО является далеко не единственным аутоаллергеном у больных ХСК, многие из них экспрессируются непосредственно в коже. К ним относятся тиреоглобулин, тканевой фактор и ИЛ-24. Также обнаружено, что у пациентов с ХСК наблюдаются повышенные уровни аутоантител изотипа IgE (но не IgG) к ДНК. У некоторых пациентов инкубация базофилов с ДНК приводила к дегрануляции базофилов и высвобождению медиаторов.

Кроме того, в некоторых исследованиях показано, что аутоантитела к IgE ответственны за повышение общего уровня IgE у пациентов с ХСК, причем большая часть IgE у этих пациентов как раз направлена против аутоантител в отличие от индивидуумов, у которых не было ХСК [8].

Механизм гиперчувствительности 2b типа, заключающийся в выработке аутоантител класса IgG против рецепторов IgE, при котором аутоантитела, обычно изотипов IgG или IgM, связываются с антигеном на клетке мишени, был впервые описан для больных ХСК в 1988 г. Через 4 года у пациентов с ХСК были описаны аутоантитела изотипа IgG к Fc $\epsilon$ RI, высокоаффинному рецептору IgE на ТК и базофилах. Совсем недавно у пациентов с ХСК были также обнаружены аутоантитела классов IgM и IgA к Fc $\epsilon$ RI. У большей части пациентов с ХСК опреде-

лялись IgM-аутоантитела к Fc $\epsilon$ RI (60%), тогда как IgG-антитела к Fc $\epsilon$ RI – только у 24%. Повышенные уровни IgM к Fc $\epsilon$ RI, но не IgG к Fc $\epsilon$ RI, были связаны с низким уровнем базофилов и эозинофилов в крови и могли быть использованы как маркеры высокой активности болезни. Предположение, что аутоиммунные механизмы IIb типа могут лежать в основе ХСК, подтверждается результатами базофильных тестов: сыворотки пациентов с ХСК в эксперименте активируют гетерологичные базофилы, и эта базофил-активирующая активность сыворотки связана с наличием аутоантител против Fc $\epsilon$ RI [8].

При сравнении профилей пациентов с ХСК, а также результатов лабораторных исследований, таких как определение уровня аутоантител, базофильные тесты, так же как и кожных тестов с аутологичной сывороткой, было показано, что пациенты с ХСК с аутоиммунитетом IIb типа имеют более высокую активность и большую продолжительность заболевания, а также для них более характерны базопения и эозинопения в периферической крови [8].

#### Роль инфекционных агентов в патогенезе крапивницы

Роль инфекционных агентов, в частности *Helicobacter pylori* (Hр), в патогенезе ХСК до сих пор широко дискутируется. Имеющиеся данные указывают на то, что распространенность Hр-инфекции среди пациентов с ХСК не выше, чем у здоровых доноров. Лечебный эффект стандартной терапии ХСК не зависит от Hр-статуса, а эрадикация Hр не оказывает какого-либо дополнительного благоприятного влияния на течение ХСК. В одном из исследований была установлена связь ХСК с предыдущим инфицированием вирусом герпеса человека 6-го типа. Также было выявлено, что у пациентов с ХСК чаще диагностируются протозойные инфекции, например, инфицирование *Blastocystis hominis*, и значительно чаще выявляются антитела к токсокаре и анизакиде по сравнению со здоровыми донорами [6].

Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника также может быть фактором, потенцирующим обострение ХСК, особенно у тех лиц, кто отмечает связь появления высыпаний с перенесенным стрессом [6]. При анализе микробиоты кишечника и сывороточного метаболома у больных ХСК и здоровых доноров были обнаружены существенные различия. В группе больных ХСК в целом отмечался более обедненный состав кишечной микробиоты, чем у здоровых доноров. Для этой группы также был характерен повышенный рост неидентифицированных энтеробактерий, в то время как количество бактериоидов, бифидобактерий, фекалибактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*) и неопознанных руминококков было значительно снижено. С количеством бактериоидов коррелировали изменения сывороточного метаболома у больных ХСК

в сторону повышения уровней докозагексаеновой и арахидоновой кислоты. Высказано предположение, что подобные изменения в кишечной микробиоте и сывороточном метаболоме могут приводить к дисрегуляции иммунной функции и обострению ХСК [9]. Таким образом, несмотря на существенный прогресс в понимании патогенетических механизмов ХК, открывший новые подходы к таргетной терапии этого заболевания, дальнейшее углубленное изучение проблемы необходимо не только с целью поиска новых биологических мишеней для терапии, но и для расширения показаний к применению уже существующих препаратов. В связи с этим в настоящее время большой интерес вызывают клинические исследования уже зарегистрированных препаратов, в том числе биологических, и их офф-лейбл применение для лечения крапивницы.

### **Биологические препараты для лечения крапивницы: поиск новых мишеней**

Согласно международным рекомендациям, препаратами первой линии для лечения крапивницы являются неседативные  $H_1$ -антигистаминные препараты в терапевтической дозировке. Для второй линии терапии используют неседативные  $H_1$ -антигистаминные препараты в увеличенной дозировке, вплоть до четырехкратной. При отсутствии ответа на  $H_1$ -антигистаминные препараты переходят к терапии третьей линии — биологическому препарату омализумабу. При тяжелом течении заболевания и отсутствии ответа на терапию омализумабом и антигистаминными препаратами возможно применение циклоспорина, однако в связи с высокой частотой развития побочных эффектов он не может быть рекомендован в качестве стандартной терапии [3, 4].

#### **Омализумаб и лигелизумаб**

Омализумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к IgE. В настоящее время это единственный зарегистрированный биологический препарат для лечения ХСК у взрослых и детей старше 12 лет. Как описано выше, IgE и его высокоаффинный рецептор  $Fc\epsilon RI$  играют важнейшую роль в патогенезе ХК. Омализумаб снижает уровень циркулирующего IgE за счет связывания с C3 доменом тяжелой цепи IgE. Это приводит к последующему снижению экспрессии  $Fc\epsilon RI$  на тучных клетках и базофилах. В клинических исследованиях показано, что омализумаб достоверно облегчает течение болезни и повышает качество жизни пациентов, при этом обладает высоким профилем безопасности [10]. Интересно отметить, что около 70% пациентов с ХСК, получающих терапию омализумабом, отвечают в течение первой недели лечения, и ранний ответ ассоциирован с наличием аутоантител к IgE. Напротив, невосприимчивость к омализумабу наблюдалась у пациентов с положи-

тельным кожным тестом с аутологичной сывороткой и с положительным базофильным тестом, что характерно для аутоиммунного  $IIb$  типа ХСК. Возможна связь между базальными уровнями экспрессии  $Fc\epsilon RI$  на базофилах и быстротой наступления ответа на терапию омализумабом у больных ХСК, однако требуются дальнейшие исследования [11]. В связи с тем, что часть пациентов не отвечает на терапию омализумабом, была начата разработка нового препарата со схожим механизмом действия. Лигелизумаб является гуманизированным моноклональным антителом класса IgG1 к C<sub>3</sub> домену IgE. В экспериментах лигелизумаб показывает в 40–50 раз более высокую аффинность к IgE, чем омализумаб. В рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании  $IIb$  фазы лигелизумаб в дозе 240 мг показал более высокую эффективность, чем омализумаб в дозе 300 мг и плацебо у пациентов с ХСК. Отмечалось быстрое начало действия и длительно сохранявшийся клинический эффект (10 нед после однократного введения). Побочные эффекты для омализумаба, лигелизумаба и плацебо были одинаковыми. В настоящее время препарат проходит 3-ю фазу клинических исследований на взрослых пациентах [8].

#### **Дупилумаб**

Дупилумаб — моноклональное антитело к ИЛ-4/13. Препарат зарегистрирован для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита и астмы. ИЛ-4 и ИЛ-13 являются основными цитокинами Т2-воспаления, влияют на дифференцировку Т-клеток и продукцию IgE, тем самым способствуя реализации Th2-типа иммунного ответа. Дупилумаб ингибирует передачу сигналов, вызванных ИЛ-4 и ИЛ-13, через блокаду общей для них субъединицы рецептора для ИЛ-4 $\alpha$ . Подавление передачи сигналов, вызванных ИЛ-4 и ИЛ-13, и продукции IgE может быть эффективным для терапии пациентов с ХК: у пациентов с ХСК отмечаются повышенные уровни ИЛ-4 и ИЛ-13 в сыворотке крови, а в биоптатах кожи — повышенное количество клеток, экспрессирующих ИЛ-4 (на уровне мРНК) [8, 12].

Lee и Simpson сообщили о 6 пациентах с рефрактерной ХСК, не ответивших на терапию омализумабом в дозе 300–600 мг, но положительно ответивших на терапию дупилумабом [13].

В настоящее время проводятся 2 рандомизированных клинических исследования  $IIa$  фазы, изучающих эффективность применения дупилумаба у пациентов с ХСК и у пациентов с индуцированной крапивницей (ИК). Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело, направленное против CD20-рецептора на В-клетках. Этот препарат применяется для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит или системная

красная волчанка. В терапии ХК он показывает эффективность за счет подавления синтеза функциональных IgG антител к IgE и его высокоаффинному рецептору Fc $\epsilon$ RI, а также за счет уменьшения количества В-лимфоцитов памяти. Ритуксимаб показал эффективность у пациентов с аутоиммунной крапивницей, рефрактерной к терапии антигистаминными препаратами, омализумабом и иммуносупрессивными препаратами. Однако по причине возможного развития тяжелых побочных эффектов применение ритуксимаба для лечения ХК остается спорным. Клинические испытания в этой области были приостановлены из соображений безопасности [14].

#### **Меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб – моноклональные антитела против ИЛ-5**

ИЛ-5 является основным цитокином, который отвечает за рост, дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов. Моноклональные антитела против ИЛ-5 ингибируют биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с  $\alpha$ -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5, снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Как было описано выше, в патогенезе ХК эозинофилы играют важную роль. Больные ХК, в коже которых обнаруживается высокое содержание эозинофилов, а в периферической крови, напротив, эозинопения, как правило, плохо отвечают на стандартную терапию, что является основанием использования моноклональных антител против ИЛ-5. Данные три препарата в настоящее время проходят клинические испытания у больных с ХСК и ИК [15–17].

Потенциально перспективными препаратами для лечения ХК, находящимися в стадии разработки, являются гуманизированные моноклональные антитела к Siglec-8 и ингибиторы тирозинкиназы Брутона.

#### **Гуманизированные моноклональные антитела к Siglec-8**

Подавляющее большинство рецепторов, экспрессируемых ТК, являются активирующими рецепторами, то есть их взаимодействие с лигандами приводит к дегрануляции, миграции, дифференцировке или пролиферации ТК. Небольшое количество рецепторов ТК являются ингибирующими, которые, взаимодействуя с лигандами, подавляют активацию ТК. Siglec-8 и CD200Ra являются двумя из основных ингибирующих рецепторов ТК. Было показано, что антолимаб, моноклональное антитело, которое нацелено на Siglec-8, ингибирует активацию ТК и истощает запас эозинофилов. В настоящее время в рамках открытого пилотного исследования эффективность антолимаба изучается

у пациентов с ХСК, резистентной к омализумабу, а также у пациентов с симптоматическим дермографизмом или холинергической крапивницей. Вовлечение CD200Ra антителами-агонистами также ингибирует активацию и дегрануляцию ТК. Нацеленное на CD200Ra антитело в настоящее время разрабатывается для лечения ХСК [8].

#### **Ингибиторы тирозинкиназы Брутона**

Тирозинкиназа Брутона (ТКБ) и тирозинкиназа селезенки (ТКС) играют ключевую роль в передаче сигналов, исходящих от высокоаффинного IgE-рецептора Fc $\epsilon$ RI. Ингибиторы ТКБ или ТКС подавляют дегрануляцию ТК человека. Два ингибитора ТКБ, Фенебрутиниб и Ремибрутиниб, в настоящее время разрабатываются для перорального лечения пациентов с ХСК [8].

#### **H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты для лечения ХК**

Наиболее часто применяемыми препаратами для лечения крапивницы по-прежнему остаются H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты 2-го поколения. Одним из последних АГ препаратов 2-го поколения является биластин, зарегистрированный в 2010 г. для лечения крапивницы и аллергического ринита.

При выборе АГ препарата для лечения крапивницы врач должен учитывать ряд факторов.

Самым важным критерием при подборе любого препарата является его высокий профиль безопасности и минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами, которые зачастую пациент вынужден принимать по жизненным показаниям. Это особенно важно для пациентов старшего возраста, имеющих, как правило, сопутствующие заболевания сразу нескольких органов и систем.

Некоторые транспортные белки (например, органические анионные транспортеры, органические катионные транспортеры и др.), синтезируемые различными клетками и тканями организма, существенно влияют на всасывание, распределение, метаболизм, выведение фармакологических препаратов и взаимодействие фармакологических субстратов между собой. Эти белки также участвуют в формировании «фармакологических барьеров», например, гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [18]. Описано взаимодействие биластина с основными транспортными белками [18]. В ходе экспериментов *in vitro* показано, что на метаболизм биластина другие фармакологические субстраты влияния не оказывают, за исключением кетоконазола, совместное применение которого двукратно увеличивало плазматическую концентрацию биластина. Однако двукратное увеличение концентрации биластина в плазме не влияло на период его полувыведения и не увеличивало частоту побочных реакций. Также в этом эксперименте продемонстрировано, что би-

ластин в концентрации, эквивалентной терапевтической дозе, не проникает через ГЭБ и не оказывает влияния на центральную нервную систему в отличие от АГ препаратов 1-го поколения.

Несмотря на то что новые АГ препараты 2-го поколения в терапевтических дозах оказывают минимальное действие на центральную нервную систему (ЦНС), при совместном их употреблении с препаратами, ингибирующими АТФ-зависимые эффлюкс-помпы, может наблюдаться увеличение частоты побочных эффектов со стороны ЦНС. В то время как биластин не проникает через ГЭБ и не увеличивает частоту побочных эффектов со стороны ЦНС даже при совместном применении с препаратами, ингибирующими АТФ-зависимые эффлюкс-помпы.

Из этого исследования можно сделать косвенный вывод, что увеличение терапевтической дозы биластина существенно не изменяет показателей его фармакокинетики и фармакодинамики, а также не увеличивает частоту побочных эффектов, в том числе со стороны ЦНС [18].

При выборе АГ препаратов для лечения крапивницы важно учитывать их воздействие на ЦНС и возможный седативный эффект. Сонливость и снижение концентрации внимания существенно влияют на качество жизни пациентов, понижают работоспособность, ухудшают показатели успеваемости у школьников и студентов, за исключением тех ситуаций, когда седативный эффект оказывался желательным, например, у пациентов с нарушением сна или с тревожно-невротическими расстройствами [5]. При снижении

качества жизни вследствие получаемой терапии ухудшается и приверженность к терапии.

Более подробно с позиции воздействия на ЦНС АГ препараты 2-го поколения рассмотрены в работе Kawauchi и соавт. Так как седативные свойства АГ препаратов связаны с ингибированием центральных гистаминовых нейронов, параметром для сравнения был выбран показатель связывания препарата с  $H_1$ -гистаминными рецепторами мозга (brain  $H_1$  receptor occupancy –  $H_1RO$ ). Как было продемонстрировано в исследовании, показатель  $H_1RO$  коррелирует с клиническими данными. На основе данного маркера Kawauchi и соавт. предложена классификация АГ препаратов с разделением на неседативные ( $H_1RO < 20\%$ ), менее седативные ( $H_1RO 20–50\%$ ) и седативные ( $H_1RO \geq 50\%$ ). Эти данные представлены на рисунке [19].

К неседативной группе, как видно из рисунка, отнесены «не проникающие в мозг антигистаминные препараты» – фексофенадин и биластин. Эти два препарата имеют много общих химических свойств, однако биластин обладает более сильным сродством с  $H_1$ -рецепторами, и его действие длится дольше. В контролируемых исследованиях с использованием объективных показателей показано, что биластин не влияет на психомоторные реакции даже в двукратной дозировке.

Подробная сравнительная характеристика клинических профилей АГ препаратов 2-го поколения представлена в табл. 2 (адаптированная версия из материалов статьи Kawauchi и соавт.) [19].

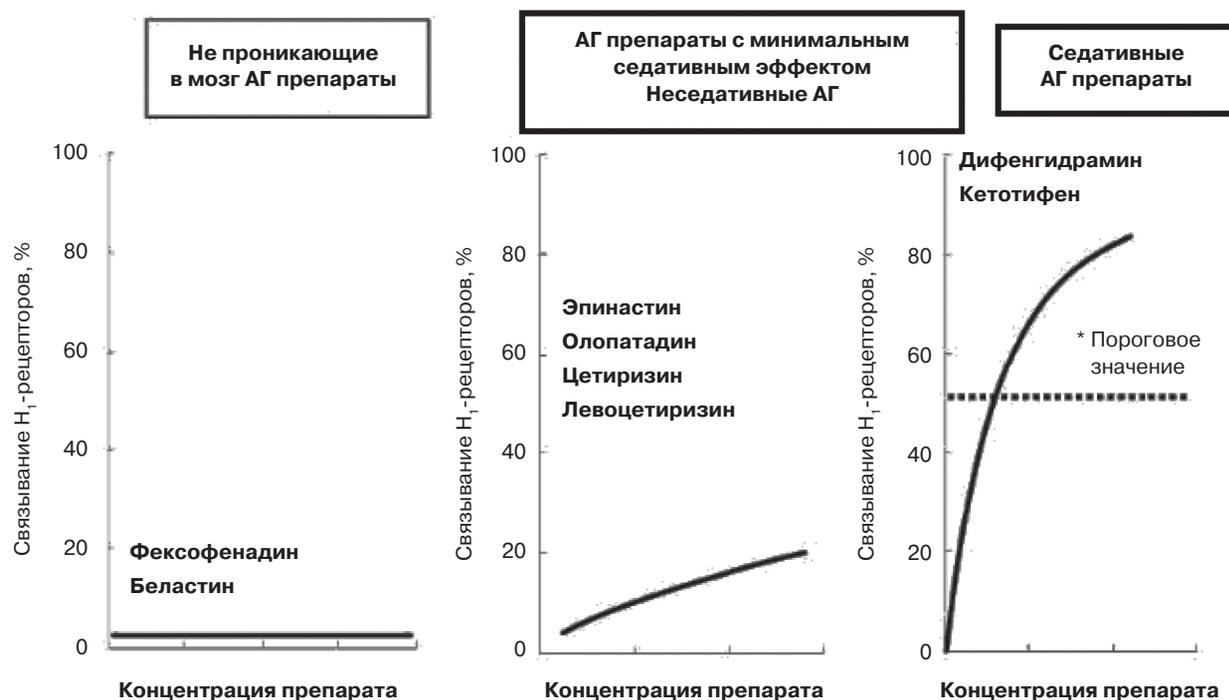


Рисунок. Классификация антигистаминных препаратов, основанная на связывании  $H_1$ -гистаминных рецепторов мозга (адаптированная версия из статьи Kawauchi и соавт.) [19]

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических профилей АГ препаратов [19]

Параметр сравнения	Биластин	Фексофенадин	Цетиризин	Левоцетиризин	Лоратадин	Дезлоратадин	Эбастин
Селективность (H <sub>1</sub> -рецепторы)	+++	+	+	++	+	++	++
Метаболизм	нет	+/-	+/-	++	+++	+++	++++
Время достижения максимальной концентрации в плазме (ч)	1,3	1–3	1,0	0,9	1,0–1,5	3,0	2,6–4,0 (метаболит каребастин)
Период полувыведения (ч)	14,5	11–15	10,0	7,9	8,4	27,0	15–19 (метаболит каребастин)
Применение при беременности и лактации	С осторожностью (недостаточно данных)	Нет	С осторожностью	С осторожностью	Нет	Нет	Нет
Клинически значимые лекарственные взаимодействия	Нет	Да (антацидные препараты)	Нет	Нежелательно (недостаточно данных)	Потенциально взаимодействует с ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6	Нет	С осторожностью
Взаимодействие с алкоголем	Нет	Не упоминается	С осторожностью	С осторожностью	Нет	Нет	Нет
Противопоказания	Нет	Нет	Тяжелые нарушения в работе почек	Тяжелые нарушения в работе почек	Нет	Нет	Тяжелые нарушения в работе печени

В 4-й фазе клинических испытаний в интервенционном проспективном одноцентровом открытом исследовании воздействия биластина на способность к управлению автомобилем в тренажере-симуляторе «Формулы-1» показано, что биластин не оказывает негативного влияния на способность управлять транспортом и не снижает скорость реакций и концентрацию внимания даже при симуляции экстремальных условий вождения [20].

Помимо высокого профиля безопасности и переносимости, а также отсутствия седативного эффекта при выборе АГ препарата для лечения крапивницы важно учитывать продолжительность действия препарата [5].

Биластин показал не только высокую связывающую способность по отношению к  $H_1$ -гистаминным рецепторам, но и более высокую продолжительность их связывания в сравнении с другими АГ препаратами 1-го и 2-го поколений. Длительное связывание  $H_1$ -рецепторов биластином и медленная диссоциация в условиях эксперимента являются теоретическим обоснованием более продолжительного действия препарата и в условиях *in vivo* [21].

Наряду с продолжительностью терапевтического эффекта биластина также стоит учитывать, как быстро препарат начинает действовать и облегчать симптомы заболевания. По данным опроса обследуемых лиц показано, что пациенты отдают максимальное предпочтение препаратам, начинающим действовать быстро и длительно сохраняющим клинический эффект [5].

Похожие результаты были получены и в исследовании сравнительной эффективности биластина, дезлоратадина и рупатадина в отношении подавления волдыря и гиперемии, вызванной внутрикожным введением гистамина здоровым добровольцам [22]. Двадцать четыре участника исследования получали однократные дозы биластина 20 мг, дезлоратадина 5 мг, рупатадина 10 мг и плацебо. Кожный ответ в виде волдыря и гиперемии, индуцированный внутрикожной инъекцией 5 мкг гистамина, оценивали до приема препарата (базальная величина) и через 0,5; 1; 2; 4; 6; 9; 12 и 24 ч после приема препарата. Через 15 мин после введения гистамина площадь поверхности волдыря и гиперемии (см<sup>2</sup>) определяли количественно с использованием системы Visitrak. Степень выраженности зуда оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы 100 мм.

Биластин вызывал наибольшее ингибирование кожной реакции и значительно превосходил дезлоратадин и рупатадин во временном промежутке от 1 до 12 ч ( $p < 0,001$ ). Рупатадин и дезлоратадин были эффективнее плацебо, без различий между ними. Максимальное ингибирование кожной реакции было отмечено через 6 ч (биластин – 83%, дезлоратадин – 38%, рупатадин – 37%). Начало действия составило 1 ч для биластина и 4 ч для

дезлоратадина и рупатадина. Биластин значительно превосходил дезлоратадин и рупатадин по ингибированию кожной реакции через 1–24 ч ( $< 0,001$ ). Из трех тестируемых препаратов только биластин достоверно уменьшал чувство зуда по сравнению с плацебо. Все препараты переносились одинаково хорошо [22].

При лечении такого заболевания, как крапивница, и врач, и пациент могут столкнуться с необходимостью длительного применения препарата.

Схожие данные получены при оценке безопасности и эффективности биластина при длительном применении у пациентов с ХСК и другими заболеваниями кожи, сопровождающимися зудом (атопический дерматит, экзема, пруриго, идиопатический кожный зуд) [23]. Из 122 пациентов, получавших ежедневно терапию биластином в дозе 20 мг в течение 52 нед, побочные эффекты, связанные с приемом препарата, были отмечены у 2,5% пациентов. Двое пациентов отмечали сонливость, связанную с приемом препарата. Все пациенты продемонстрировали хорошую переносимость терапии. Было показано, что биластин достоверно облегчал симптомы крапивницы и других кожных заболеваний с самого начала лечения, и эффективность терапии сохранялась на протяжении всего курса лечения [23].

#### **Повышение дозировки препарата для достижения контроля над заболеванием**

При неэффективности терапии 1-й линии, согласно рекомендациям, следует повышать дозу АГ препарата 2-го поколения вплоть до четырехкратной [3, 4].

Следует увеличивать дозу одного АГ препарата 2-го поколения, а не комбинировать разные АГ препараты. Необходимо также помнить, что повышение дозы АГ препарата 2-го поколения не зарегистрировано (за исключением фексофенадина – в 1,5 раза для взрослых и эбастина – в 2 раза с возраста 15 лет), что требует разъяснительной работы с больными и взятия информированного согласия. Дальнейшее увеличение дозы АГ препаратов 2-го поколения в случае отсутствия эффекта четырехкратно увеличенной дозы не рекомендовано [3, 4].

К настоящему моменту имеется хорошая доказательная база безопасности и эффективности применения биластина в повышенном режиме дозирования.

При сравнении эффекта от применения разных доз биластина у 20 пациентов с холодовой контактной крапивницей показано, что биластин в стандартной терапевтической дозе 20 мг достоверно снижал пороговое значение температуры, которая являлась триггером для появления уртикарных высыпаний. При увеличении дозы биластина до 80 мг у этих же пациентов у 19 из 20 человек (95%)

наблюдался хороший ответ на получаемую терапию, при этом полностью исчезли симптомы заболевания у 12 из 20 (60%) человек. Только один пациент оказался рефрактерным к терапии. Такие лабораторные показатели, как уровень гистамина, ИЛ-6 и ИЛ-8, оцениваемые в течение 3 ч после холодной провокационной пробы, значительно снижались ( $P < 0,05$ ) при увеличении дозы биластина до 80 мг. Пациенты отмечали отсутствие седативного эффекта даже при четырехкратном увеличении дозы [24]. Аналогичные результаты получены для пациентов с ХСК [25]. Во всех случаях применения биластина как в двукратной, так и в четырехкратной дозировке отмечались хорошая переносимость препарата и улучшение качества жизни [24, 25].

### Заключение

В настоящее время крапивница является социально и экономически значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно растет. Проводится множество научно-исследовательских работ, посвященных изучению иммунологических механизмов крапивницы, однако патогенез заболевания до конца остается неясным.

Таргетная терапия крапивницы омализумабом стала прорывом в лечении заболевания, однако наблюдаемая устойчивость некоторых пациентов к терапии, а также проблемы с доступностью препарата привели к поиску новых биологических мишеней и разработке новых лекарственных средств, направленных на различные звенья патогенеза ХК.

АГ препараты 2-го поколения по-прежнему остаются ведущими лекарственными средствами для лечения ХК, имеющими мощную доказательную базу клинических и лабораторных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность их применения даже в увеличенных дозировках. Эти препараты рекомендованы в качестве терапии 1-й и 2-й линий для больных с крапивницей.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):89-104. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.011.
- Delong LK, Culler SD, Saini SS et al. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol.* 2008;144(1):35-9. DOI: 10.1001/archdermatol.2007.5.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397.
- Данилычева ИВ, Ильина НИ, Лусс ЛВ, Феденко ЕС, Шульженко АЕ. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. Пересмотр 2018 года. Российский Аллергологический Журнал. 2018;15(5):47-62 [Danilycheva IV, Iina NI, Luss LV, Fedenko ES, Shulzhenko AE. Federal Clinical Recommendations. Urticaria. Updated, 2018. *Russian Journal of Allergy.* 2018;15(5):47-62 (in Russian).].
- Recto MT, Gabriel MT, Kulthanan K et al. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clin Mol Allergy.* 2017;15(1):19. DOI:10.1186/s12948-017-0074-3.
- Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micalletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88-101. DOI: 10.1007/s12016-017-8628-1.
- Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy.* 2020;75(2):423-432. DOI: 10.1111/all.14037.
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;30:1-13. DOI: 10.1159/000507218.
- Wang D, Guo S, He H, Gong L, Cui H. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify unsaturated fatty acids and butanoate metabolism induced by gut microbiota in patients with chronic spontaneous urticaria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:24. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00024.
- Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742-1750. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342.
- Deza G, Bertolin-Colilla M, Sánchez S, Soto D, Pujol RM, Gimeno R et al. (2018). Basophil Fc<sub>ε</sub>RI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2313-2316. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.021.
- Kocatürk E, Zuberbier T. New biologics in the treatment of urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(5):425-431. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000466.
- Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1659-1661. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.11.018.
- Combalia A, Losno RA, Prieto-González S, Mascaró JM. Rituximab in Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: An Encouraging Therapeutic Approach. *Skin Pharmacology and Physiology.* 2018;31:184-187. DOI: 10.1159/000487402.
- Magerl M, Terhorst D, Metz M, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M, Bergmann KC. Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(4):477-478. DOI: 10.1111/ddg.13481.
- Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church MK, Bergmann KC. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):e112-e113. DOI: 10.1111/jdv.14594.
- Bergmann KC, Altrichter S, Maurer M. Benefit of benralizumab treatment in a patient with chronic symptomatic dermatographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(11):413-415. DOI: 10.1111/jdv.15720.
- Lucero ML, Gonzalo A, Ganza A, Leal N, Soengas I, Ioja E et al. Interactions of bilastine, a new oral H<sub>1</sub> antihistamine, with human transporter systems. *Drug and Chemical Toxicology.* 2012;35(1):8-17. DOI: 10.3109/01480545.2012.682653.
- Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):213. DOI: 10.3390/ijms20010213.
- Demonte A, Guanti MB, Liberati S, Biffi A, Fernando F, Fainello M, Pepe P. Bilastine safety in drivers who need antihistamines: new evidence from high-speed simulator

- driving test on allergic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(3):820-828. DOI: 10.26355/eurrev\_201802\_14318.
21. Bosma R, van den Bor J, Vischer HF, Labeaga L, Leurs R. The long duration of action of the second generation antihistamine bilastine coincides with its long residence time at the histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2018;838(5):107-111. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.09.011.
  22. Antonijuan R, Coimbra J, García-Gea C, Puentes M, Gich I, Campo C et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(1):129-136. DOI: 10.1080/03007995.2016.1240665.
  23. Yagami A, Furue M, Togawa M, Saito A, Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J Dermatol*. 2017;44(4):375-385. DOI: 10.1111/1346-8138.13644.
  24. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013;68(7):921-928. DOI: 10.1111/all.12171.
  25. Weller K, Church MK, Hawro T, Altrichter S, Labeaga L, Magerl M et al. Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: A real-life study. *Allergy*. 2018;73(10):2073-2075. DOI: 10.1111/all.13494.

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Литовкина Алла Олеговна**, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000-0002-5021-9276

**Смольников Евгений Валентинович**, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000-0003-1302-4178

**Елисютина Ольга Гурьевна**, доктор медицинских наук, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000-0002-4609-2591

**Феденко Елена Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000-0003-3358-5087

**Litovkina Alla Olegovna**, graduate student in Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0002-5021-9276

**Smolnikov Eugenii Valentinovich**, graduate student in Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-1302-4178

**Elisyutina Olga Guriyevna**, MD, PhD, DSc, leading researcher of the Department of Skin allergy and immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0002-4609-2591

**Fedenko Elena Sergeevna**, MD, PhD, DSc, professor, head of the Department of Skin allergy and immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-3358-5087

#### Участие авторов

- Сбор и обработка материала – А.О. Литовкина, Е.В. Смольников.
- Написание текста – А.О. Литовкина.
- Редактирование – Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина.

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

#### Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.