



А.Д. Адо  
1909–1997

Издательство  
ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Учредители  
Российская Ассоциация  
Аллергологов и Клинических  
Иммунологов

ФГБУ «ГНЦ Институт  
иммунологии» ФМБА России

«Российский  
Аллергологический Журнал»  
зарегистрирован  
в Министерстве  
Российской Федерации  
по делам печати,  
телерадиовещания и средств  
массовых коммуникаций

Регистрационный номер  
ПИ № ФС77-42773 от 26.11.2010

Статьи для публикации в журнале  
направлять по адресу: ghellena@mail.ru

Все материалы издания подлежат  
обязательному рецензированию  
ведущими российскими специалистами

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов

Все права защищены. Использование  
материалов без письменного согласия  
редакции запрещено

Генеральный директор  
Екатерина Родникова

Руководитель редакционного отдела  
Александр Феденко

Литературный редактор  
Мария Козлова

Худож.-технич. редактор  
Лидия Вязьмина

Веб-дизайн

ООО «МБК»

Руководитель отдела

Даниил Алексеенко

Эл. почта: D.alekseenko@mbkgroup.org

Отдел реализации и подписки

Анастасия Федосова

Эл. почта: a.fedosova@mbkgroup.org

Отдел рекламы:

Алиса Татаринцева

Эл. почта: a.tatarinceva@mbkgroup.org

Адрес редакции:

117246, Москва, Научный проезд,

д. 8, стр. 7, 3-й этаж, помеш. 6

Эл. почта: phatmrg@com2com.ru

Сайт: www.rusalljournal.ru

Эл. почта: info@rusalljournal.ru

Сдано в набор 04.05.2020

Подписано в печать 16.06.2020

Формат 60×90<sup>1/8</sup>.

Печать офсетная. Печ. л. 13,0

Тираж 5000 экз.

Цена свободная

Подписка на 2020 г.

Подписной индекс 13156

Объединенный каталог

«Пресса России»

Отпечатано в типографии

ИП Кононова Елена Юрьевна

107589, г. Москва, ул.

Красноярская, д.11, кв. 79

# РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ  
ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)

РЕКОМЕНДОВАН МИНИСТЕРСТВОМ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Основан в 2004 г.

2020 Том 17 № 2

Периодичность 4 номера в год

Председатель редакционного совета академик РАН Р.М. Хаитов

Главный редактор профессор Н.И. Ильина

Заместитель главного редактора профессор Е.С. Феденко

Научные редакторы

профессор, член-корреспондент РАН И.С. Гушин,

профессор О.М. Курбачёва

Ответственный секретарь к.м.н. Е.И. Гребенченко

## Редакционная коллегия

Агаче Иоанна Октавия, д.м.н., проф., г. Брасов, Румыния  
Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., проф., г. Саратов, РФ  
Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., проф., г. Екатеринбург, РФ  
Валента Рудольф, д.м.н., проф., г. Вена, Австрия  
Гариб Виктория Фирузовна, д.м.н., проф., г. Вена, Австрия  
Гудима Георгий Олегович, д.б.н., г. Москва, РФ  
Гушин Игорь Сергеевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Демко Ирина Владимировна, д.м.н., проф., г. Красноярск, РФ  
Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н., г. Москва, РФ  
Жестков Александр Викторович, д.м.н., проф., г. Самара, РФ  
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Ищенко Оксана Владимировна, д.м.н., г. Витебск, Белоруссия  
Калюжин Олег Витальевич, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Караулов Александр Викторович, академик РАН, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Ковзель Елена Федоровна, д.м.н., проф., г. Нур-Султан, Казахстан  
Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Латышева Елена Александровна, д.м.н., г. Москва, РФ  
Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ

Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., проф., г. Смоленск, РФ  
Мунблит Даниил, д.м.н., г. Лондон, Великобритания  
Мураро Мария Антонелла, д.м.н., проф., г. Падуа, Италия  
Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Новиков Дмитрий Кузьмич, д.м.н., проф., г. Витебск, Белоруссия  
Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н., г. Москва, РФ  
Пампура Александр Николаевич, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Просекова Елена Викторовна, д.м.н., проф., г. Владивосток, РФ  
Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н., г. Москва, РФ  
Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Скорородкина Олеся Валерьевна, д.м.н., проф., г. Казань, РФ  
Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, РФ  
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф., г. Уфа, РФ  
Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Федоскова Татьяна Германовна, д.м.н., г. Москва, РФ  
Хаитов Муса Рахимович, член-корреспондент РАН, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Хаитов Рахим Мусаевич, академик РАН, д.м.н., проф., г. Москва, РФ  
Шамджи Мохаммед Х., д.м.н., г. Лондон, Великобритания  
Эдвардс Майкл, д.м.н., г. Лондон, Великобритания

Журнал входит в перечень научных и научно-технических изданий, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований, индексируется в российских и международных базах данных • Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science <https://elibrary.ru/projects/rscl/rscl.pdf> под номером 532 • Российский индекс научного цитирования [https://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=10425](https://elibrary.ru/title_about.asp?id=10425) • Google scholar [https://scholar.google.ru/scholar?hl=ru&as\\_sdt=0%2C5&q=rusalljournal&btnG=](https://scholar.google.ru/scholar?hl=ru&as_sdt=0%2C5&q=rusalljournal&btnG=) • NLM Catalog [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=1810-8830\\$](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=1810-8830$) • ВИНТИ [http://catalog.viniti.ru/srch\\_result.aspx?IRL=QUERY+ID%3a2576653](http://catalog.viniti.ru/srch_result.aspx?IRL=QUERY+ID%3a2576653) • WorldCat [https://www.worldcat.org/search?q=1810-8830&qt=results\\_page](https://www.worldcat.org/search?q=1810-8830&qt=results_page)

Russian Journal of Allergy  
Journal Founders

Russian Association  
of Allergologists and Clinical  
Immunologists

National Research Center –  
Institute of Immunology Federal  
Medical-Biological Agency  
of Russia

Publishing House

Limited Liability Company  
«PHARMARUS PRINT MEDIA»

«Russian Journal of Allergy»  
was registered in Federal Service  
for Supervision in the Sphere  
of Telecom, Information  
Technologies and Mass  
Communications,  
registration number

ПИ № ФС7742773 of 26.11.2010

«Russian Journal of Allergy»  
is a quarterly peer-reviewed  
medical journal

Since 2004 the «Russian Journal  
of Allergy» publishes clinical and  
experimental research original articles,  
reviews, lectures, case reports, clinical  
recommendations, guidelines, news  
of pharmaceutical market on problems  
of allergology and clinical immunology,  
chronicles of major Russian  
and international congresses on allergy  
and clinical immunology.

The Journal is aimed to the most  
topical issues of allergology and  
clinical immunology: pathogenesis,  
diagnostics, clinical features, modern  
methods of treatment of the allergic  
and immune-mediated diseases, such  
as bronchial asthma, allergic rhinitis,  
atopic dermatitis, urticaria, angioedema,  
drug allergy, primary immunodeficiency  
syndromes etc.

The Journal is intended for scientists,  
allergologists, immunologists, ETN  
specialists, pulmonologists, general  
practitioners, family physicians,  
pediatricians and pharmacologists.

The Journal is indexed in RSCI  
(Russian Science Citation Index)  
[http://elibrary.ru/title\\_about.  
asp?id=10425](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=10425)

#### Editorial ethics of the journal

Editorial policy is based on the traditional  
ethical principles of the Russian  
scientific periodicals and is adapted  
to the ethical standards of editors and  
publishers, enshrined in the Code of  
Conduct and Best Practice Guidelines  
for Journal Editors of the Magazine  
and the Code of Conduct for Journal  
Publishers, developed by the Committee  
on Publication Ethics (COPE). In the  
process of publishing editorial Board  
of the journal is guided by international  
rules of copyright protection, norms  
of the current legislation of the Russian  
Federation, international standards  
of publishing. The editorial Board  
recommends the authors to follow  
the following rules.

Format A4

Volume 104 pages

#### Editorial office address:

8, building 7, office 6,  
Nauchniy proezd Moscow, Russia  
[www.rusalljournal.ru](http://www.rusalljournal.ru)  
e-mail: [info@rusalljournal.ru](mailto:info@rusalljournal.ru)

# RUSSIAN JOURNAL OF ALLERGY

RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS (RAACI)  
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

RECOMMENDED BY HIGHER ATTESTATION COMMISSION OF MINISTRY  
OF EDUCATION AND SCIENCE OF RUSSIAN FEDERATION FOR PUBLICATION  
OF SCIENTIFIC RESULTS OF PH.D AND DOCTORAL THESISES

Founded in 2004

2020 volume 17 № 2

Periodicity – 4 times per year

Chairman of editorial board  
Academician of Russian Academy of Sciences **R.M. Khaitov**

Editor-in-chief Professor **N.I. Ilina**

Vice-editor-in-chief Professor **E.S. Fedenko**

Scientific editors

Professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences **I.S. Gushchin**,  
Professor **O.M. Kurbacheva**

Managing secretary **E.I. Grebenchenko, MD**

#### Editorial board

<b>Agache Ioana Octavia</b> , MD, PhD, professor, Brasov, Romania	<b>Munblit Daniel</b> , MD, PhD, London, UK
<b>Astafieva Natalia</b> , MD, PhD, professor, Saratov, Russian Federation	<b>Muraro Maria Antonella</b> , MD, PhD, professor, Padua, Italy
<b>Belyukov Evgeny</b> , MD, PhD, professor, Ekaterinburg, Russian Federation	<b>Nenasheva Natalya</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation
<b>Valenta Rudolf</b> , MD, PhD, professor, Vienna, Austria	<b>Novikov Dmitry</b> , MD, PhD, professor, Vitebsk, Belarus
<b>Garib Victoria</b> , MD, PhD, professor, Vienna, Austria	<b>Pavlova Ksenia</b> , MD, Moscow, Russian Federation
<b>Goudima Georgii</b> , Dr.Sci., Moscow, Russian Federation	<b>Pampura Alexander</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation
<b>Gushchin Igor</b> , MD, PhD, professor, corresponding member of the RAS, Moscow, Russian Federation	<b>Prosekova Elena</b> , MD, PhD, professor, Vladivostok, Russian Federation
<b>Demko Irina</b> , MD, PhD, professor, Krasnoyarsk, Russian Federation	<b>Rebrova Olga Yu.</b> , PhD, D Hab, Moscow, Russian Federation
<b>Edwards Michael</b> , MD, PhD, London, UK	<b>Revykina Vera</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation
<b>Elisyutina Olga</b> , MD, PhD, Moscow, Russian Federation	<b>Shamji Mohamed H</b> , MD, PhD, London, UK
<b>Jestkov Aleksander</b> , MD, PhD, professor, Samara, Russian Federation	<b>Skorokhodkina Olesya</b> , MD, PhD, professor, Kazan, Russian Federation
<b>Zakharova Irina</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation	<b>Sizyakina Lyudmila</b> , MD, PhD, professor, Rostov-on-Don, Russian Federation
<b>Ilyina Natalia</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation	<b>Fayzullina Rezeda</b> , MD, PhD, professor, Ufa, Russian Federation
<b>Ishchanka Aksana</b> , MD, PhD, Vitebsk, Belarus	<b>Fedenko Elena</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation
<b>Kalyuzhin Oleg</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation	<b>Fedoskova Tatyana</b> , MD, PhD, Moscow, Russian Federation
<b>Karaulov Alexander</b> , MD, PhD, professor, Academician of RAS, Moscow, Russian Federation	<b>Khaitov Musa R.</b> , MD, PhD, professor, corresponding member of the RAS, Moscow, Russian Federation
<b>Kovzel Elena</b> , MD, PhD, professor, Nur-Sultan, Kazakhstan	<b>Khaitov Rakhim</b> , MD, PhD, professor, Academician of RAS, Moscow, Russian Federation
<b>Kurbacheva Oksana</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation	
<b>Latysheva Tatiana</b> , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation	
<b>Latysheva Elena</b> , MD, PhD, Moscow, Russian Federation	
<b>Meshkova Raisa</b> , MD, PhD, professor, Smolensk, Russian Federation	

Russian Journal of Allergy is indexed by domestic and some foreign databases: Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science <https://elibrary.ru/projects/rsci/rsci.pdf> at number 532 • Russian Index of Scientific Citation (RINTs) [https://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=10425](https://elibrary.ru/title_about.asp?id=10425) • Google scholar [https://scholar.google.ru/scholar?hl=ru&as\\_sdt=0%2C5&q=rusalljournal&btnG=](https://scholar.google.ru/scholar?hl=ru&as_sdt=0%2C5&q=rusalljournal&btnG=) • NLM Catalog <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=1810-8830> • VINITI [http://catalog.viniti.ru/srch\\_result.aspx?IRL=QUERY+ID%3a2576653](http://catalog.viniti.ru/srch_result.aspx?IRL=QUERY+ID%3a2576653) • WorldCat [https://www.worldcat.org/search?q=1810-8830&qt=results\\_page](https://www.worldcat.org/search?q=1810-8830&qt=results_page)

# Содержание

---

## • **Обзоры**

- И.С. Гуцин.* Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе..... 5
- С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова, А.А. Шатилов, А.В. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай, М.Р. Хаитов.* Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19 ..... 18

## • **Лекции**

- А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко.* Перспективные направления патогенетической терапии хронической крапивницы ..... 33

## • **Оригинальные статьи**

- Н.М. Ненашева, Н.В. Шартанова, А.Ю. Овчинников, Г.Л. Осипова, А.В. Жестков, Н.В. Павлова.* Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики..... 44
- О.В. Трусова, А.В. Камаев, И.В. Макарова.* Проблемы выбывания пациентов с лечения сублингвальной аллерген-специфической терапией с аллергеном клещей домашней пыли и пути их преодоления .. 53
- Е.В. Просекова, А.И. Турянская, М.С. Долгополов, О.Л. Жданова, В.А. Сабыныч.* Анализ генотипов и содержания интерлейкинов 17А, 17F в сыворотке крови детей с сочетанным течением аллергической бронхиальной астмы и аллергического ринита..... 61

## • **Случаи из практики**

- Г.М. Тусупбекова, А.А. Сыздыкова, Б.М. Давлетова.* Случай атопического дерматита с тяжелым резистентным к лечению течением у взрослого пациента с атопическим маршем ..... 69

## • **В помощь практическому врачу**

- О.О. Побежимова, А.В. Жестков, О.С. Сидорова, В.В. Кулагина.* Особенности иммунопатогенеза атопического дерматита..... 74
- Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто, Н.Х. Сетдикова.* Персонализированный подход – основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом..... 81

## • **Хроника научной жизни**

- Конгрессы ..... 102
- Памяти Валентины Борисовны Гервазиевой..... 104

## • **Для авторов**

Требования к оформлению рукописей см. на сайте журнала [www.rusalljournal.ru](http://www.rusalljournal.ru)

### **Вниманию подписчиков!**

Оформить подписку на «Российский Аллергологический Журнал» Вы можете на сайте журнала  
и на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ», индекс 13156,  
а также через ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН <https://www.akc.ru>

# Contents

---

## • Reviews

- I.S. Gushchin*. Interactions of mast cells and eosinophils in allergic response ..... 5
- S.M. Andreev, N.N. Shershakova, K.V. Kozhikhova, A.A. Shatilov, A.V. Timofeeva, E.A. Turetskiy, D.A. Kudlay, M.R. Khaitov*. Promising compounds from natural sources against COVID-19 ..... 26

## • Lectures

- A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko*. Promising directions of pathogenetic treatment of chronic urticaria ..... 33

## • Original Articles

- N.M. Nenasheva, N.V. Shartanova, A.Y. Ovchinnikov, G.L. Osipova, A.V. Zhestkov, N.V. Pavlova*. Seasonal allergic rhinitis and its control with antihistamines in an outpatient practice ..... 44
- O.V. Trusova, A.V. Kamaev, I.V. Makarova*. Patient dropouts from sublingual allergen specific immunotherapy with house dust mites. Solving a problem ..... 53
- E.V. Prosekova, A.I. Turyanskaya, M.S. Dolgopolov, O.L. Zhdanova, V.A. Sabynych*. Analysis of the genotypes and interleukins 17A, 17F blood levels in children with allergic bronchial asthma and allergic rhinitis ..... 61

## • Clinical Case Reports

- G.M. Tusupbekova, A.A. Syzdikova, B.M. Davletova*. A case of atopic dermatitis with a severe resistant course in adult patient with atopic march ..... 69

## • For practitioners

- O.O. Pobezhimova, A.V. Zhestkov, O.S. Sidorova, V.V. Kulagina*. Immunopathogenetic features of atopic dermatitis ..... 74
- T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto, N.H. Setdikova*. A personalized approach to choice-making of an immunoglobulin for the replacement therapy in patients with primary immunodeficiency – is the way to success ..... 93

## • Chronicles

- Congresses, conferences ..... 102
- To the memory of Valentina B. Gervazieva ..... 104

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1363>

## Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе

И.С. Гушин

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

**РЕЗЮМЕ.** Тучные клетки (ТчК) и эозинофилы (ЭО) появились сотни миллионов лет тому назад в ходе эволюционного процесса и сохранились у всех видов позвоночных. Нет убедительных свидетельств отсутствия этих клеток у позвоночных в естественных условиях. Эти клетки участвуют в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, в контроле тканевого роста и ремоделирования тканей, активации жировой ткани, влияют на репродуктивные функции и обладают широким спектром посредников, участвующих в гомеостазе. Известно, что взаимодействие этих клеток участвует в инициации и поддержании аллергического воспаления. Fc $\epsilon$ RI-опосредованная активация ТчК приводит к секреции медиаторов, среди которых есть много хемотаксических агентов для ЭО. Хемотактанты привлекают в зону аллергического воспаления ЭО, вступающие в физический контакт с ТчК, сопровождающийся активацией ЭО. В результате действия высвобождаемых из ТчК и ЭО посредников усиливается и поддерживается активное состояние клеток, и соответственно удлиняется процесс воспаления с соответствующими последствиями в виде запуска ремоделирования ткани. Высвобождаемые в ходе реакции активные соединения эозинофильного происхождения, имеющие по крайней мере антимедиаторные свойства, способствуют подавлению и завершению процесса аллергического воспаления. Такой взгляд на характер взаимодействия ЭО и ТчК обосновывает одновременное определение кинетики высвобождения из тех и других клеток проаллергических медиаторов и образования эозинофилами соединений, имеющих противоаллергическую активность. Следует ожидать, что такие исследования будут проведены в ближайшем будущем.

**Ключевые слова:** аллергия, тучные клетки, эозинофилы, хемокины, цитокины, катионные белки, ферменты эозинофилов, Fc $\epsilon$ RI-опосредованная активация, воспаление, гомеостаз

**Для цитирования:** И.С. Гушин. Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):5-17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1363>

## Interactions of mast cells and eosinophils in allergic response

I.S. Gushchin

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

**ABSTRACT.** Mast cells (MCs) and eosinophils (EOs) appeared hundreds of millions of years ago during the evolutionary process and continue to be retained by all vertebrate species. There is no convincing evidence of the absence of these cells in vertebrates under normal conditions. These cells are involved in the reactions of innate and adaptive immunity, in the control of tissue growth and tissue remodeling, activation of adipose tissue, affect reproductive functions and have a wide range of mediators involved in homeostasis. It is known that the interaction of these cells is involved in the initiation and maintenance of allergic inflammation. Fc $\epsilon$ RI-mediated MC activation leads to mediators secretion, among which there are many chemotactic agents for EOs. These agents attract the EOs to the site of allergic inflammation. The EOs come into physical contact with the MCs, accompanied by the EO activation. As a result of the action of mediators released from MCs and EO, the active state of the cells is enhanced and maintained, and, accordingly, the process of inflammation is prolonged with the corresponding consequences in the form of triggering tissue remodeling. Eosinophil-derived active substances released during the reaction, having at least anti-mediator properties, contribute to the suppression and resolution of allergic inflammation. Such a look at the nature of the interactions between EOs and MCs justifies the comparative determination of the kinetics of the release of pro-allergic mediators from those cells and the formation of EO-derived compounds with antiallergic activity. It is expected that such studies will be carried out in the nearest future.

**Keywords:** allergy, mast cells, eosinophils, chemokines, cytokines, cationic proteins, eosinophil enzymes, Fc $\epsilon$ RI-mediated activation, inflammation, homeostasis

**For citation:** I.S. Gushchin. Interactions of mast cells and eosinophils in allergic response. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2): 5-17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1363> (in Russian)

### Для корреспонденции

Гушин Игорь Сергеевич, заведующий отделом, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.  
E-mail: [igushchin@yandex.ru](mailto:igushchin@yandex.ru)  
ORSID ID: 0000-0002-4465-6509

### For correspondence

Gushchin Igor S. MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academe of Sciences, head of the Department of Clinical Immunology and Allergology NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.  
E-mail: [igushchin@yandex.ru](mailto:igushchin@yandex.ru)  
ORSID ID: 0000-0002-4465-6509

Статья поступила 24.04.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации О.М. Курбачёвой

Тучные клетки (ТчК) и эозинофилы (ЭО) хорошо известны как клетки иммунной системы, выполняющие определяющую роль в аллергическом ответе и в таких его клинических проявлениях, как atopический дерматит, бронхиальная астма, ринит и конъюнктивит, пищевая аллергия. Системная и/или местная тканевая эозинофилия является частым проявлением atopических заболеваний, а также паразитарных инфекций и хронических воспалительных заболеваний [1]. Удовлетворительного объяснения совместного участия ТчК и ЭО в отдельных звеньях развития аллергического ответа и его завершения пока что не получено, в связи с чем в последнее время появились специальные работы, посвященные обсуждению этой проблемы [2–6].

Принято считать, что ТчК и ЭО впервые описаны Эрлихом в 1878 и 1879 г. Используя появившиеся в ту пору новые красители, он обнаружил в соединительной ткани клетки, плотно упакованные кислыми гранулами, и предложил их называть «mast cell» (от немецкого «masten», означающего «откормленный», «толстый»). Что касается ЭО, то сведения о таких клетках были получены в более ранних работах, подвергнутых недавно анализу в историческом исследовании, выполненном Кау [7, 8]. В частности, еще до получения эозина Wharton в 1846 г. обнаружил «гранулярные клетки крови» («крупнозернистые клетки»), напоминающие позднее описанные ЭО, у разных видов животных, включая миног, лягушек, птиц, лошадей, а также и у человека. Он применил тот же термин «гранулярные клетки», который ранее использовал Vogel, обнаруживший такие клетки в воспалительных экссудатах.

### Образование эозинофилов и тучных клеток

Известно подробное морфологическое описание ЭО у рептилий [9]. Филогенез ЭО описан в специальной работе с указанием на то, что ЭО обнаруживаются в крови и тканях различных рыб, включая низших позвоночных (у акулы-няньки) [10]. ТчК также имеют длительную историю филогенеза (считают, порядка 500 млн лет) и обнаруживаются уже у асцидий (класс личиночнохордовых), о чем имеются сведения в специальных обобщающих работах [11].

ТчК и ЭО образуются из CD34<sup>+</sup> гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Как известно, гемопоэтические стволовые клетки могут быть представлены долгоживущими самообновляющимися клетками или мультипотентными предшественниками, дифференцирующимися в разные типы клеток. Классическая (общеизвестная) модель гемопоэза предусматривает, что предшественники всех клеток (форменных элементов крови) могут дифференцироваться двумя путями: в предшественники клеток миелоидного ряда или в предшественники лимфоидных клеток. У человека ветвь эозинофильного коммитированного предшественника

происходит из гемопоэтической стволовой клетки и общего миелоидного предшественника, но не из гранулоцитарно/макрофагального предшественника или мегакариоцитарно/эритроцитарного предшественника [12]. Происхождение человеческого коммитированного предшественника ТчК остается неопределенным. Исследования на мышах позволяют предположить, что они образуются из гранулоцитарно/макрофагального предшественника, ответвляющегося от линии общего миелоидного предшественника [13]. Процесс осложняется еще и последующими влияниями, включающими воздействия со стороны микроокружения, формирующие фенотип ТчК (содержащие триптазу ТчК – «МС<sub>t</sub>» или содержащие и триптазу, и химазу – «МС<sub>tс</sub>») [14].

Дифференцировка предшественников до образования конечных форм ТчК и ЭО представляет собою сложный процесс, который регулируется транскрипционными факторами и внешними сигналами, осуществляемыми цитокинами. Описание этого процесса дано в обобщающей работе [2], в которой наиболее вероятными транскрипционными факторами, необходимыми для дифференцировки ЭО, считают GATA-1 и C/EBP $\alpha$  на том основании, что их повышенная экспрессия на человеческих миелоидных предшественниках приводит к образованию ЭО, а также факторы PU.1 и FOG-1, опосредованно участвующие в образовании ЭО.

Данные, полученные на мышах, свидетельствуют о том, что существуют и другие дополнительные факторы транскрипции, участвующие в дифференцировке ЭО. Это Helios и Aiolos, регулирующие экспрессию генов в ходе образования ЭО [15], и X-box binding protein 1 (XBP 1), необходимый для дифференцировки ЭО и образования гранул [16], а также белок семейства ингибиторов цистатиновой протеазы (цистатин F) [17].

Недавно выполненное определение профиля транскрипционных факторов ТчК [18] позволило прийти к заключению о гетерогенности этих клеток, зависящей от ткани, в которой они располагаются, и об особой программе экспрессии генов. Помимо этого следует обратить внимание на то, что ТчК (выделенные из соединительной ткани) имеют свой транскрипционный профиль, отличный от базофилов (выделенных из селезенки и крови) [18], выполняющих ту же функцию в аллергическом ответе, что и ТчК.

В специальной работе были идентифицированы отдельные миелоидные дифференцировочные пути: *Gata 1*-экспрессирующий путь, который генерирует ТчК, и *Gata 1*-негативный путь, который генерирует моноциты, нейтрофилы и лимфоциты. Эти данные проиллюстрировали раннюю бифуркацию гемопоэтической линии дифференцировки, ответвляющую миелоидные линии от других потенциальных путей дифференцировки [19].

Зрелые ЭО и предшественники ТчК поступают из костного мозга в общую циркуляцию. Завершение созревания ТчК осуществляется в разных тканях (в коже, бронхах, небных миндалинах, слизистой носа и желудочно-кишечного тракта, в конъюнктиве, лимфатических узлах, паренхиме легких) [20]. Основным фактором дифференцировки, созревания, выживания, примирования и хемотаксиса для человеческих ТчК считают фактор стволовых клеток (stem cell factor – SCF), который осуществляет свое действие связыванием рецепторной тирозинкиназы (Kit, или CD117).

CD34<sup>+</sup> IL-5Rα<sup>+</sup> коммитированные эозинофильные предшественники превращаются в зрелые ЭО в костном мозге, как было упомянуто выше, под контролем Gata 1, C/EBPα [21]. Созревание ЭО в костном мозге происходит под действием IL-5, IL-3 и гранулоцитарно/макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), рецептор которого имеет общую β субъединицу с рецепторными комплексами для IL-5 и IL-3. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что действие IL-33 опережает действие IL-5 в регуляции эозинофильного коммитирования и оказывается необходимым для гомеостаза ЭО [22]. Под влиянием хемотаксических факторов (вместе с IL-5) ЭО мигрируют в желудочно-кишечный тракт, вторичные лимфоидные органы, жировую ткань, тимус, грудные железы, матку, где находятся в гомеостатических условиях [23–25]. В ответ на стимулы, поступающие из очагов воспаления (например, эотаксин, или CCL11), ЭО мигрируют из периферической крови в зону воспаления, где срок их жизни удлиняется [26]. Следует добавить, что ЭО, полученные из разных источников и имеющие разное микроокружение, различаются по экспрессии поверхностных рецепторов и образуемым ими цитокинов [27], чем обосновывается классификация субпопуляций этих клеток [28].

### Привлечение эозинофилов в зону аллергической реакции

Хорошо известно, что количество ТчК, присутствующих практически во всех тканях, возрастает при аллергических реакциях, аутоиммунных поражениях, вокруг некоторых солидных и гематологических опухолей [6]. При ряде аллергических состояний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит/конъюнктивит, хроническая крапивница, эозинофильные эзофагиты, продемонстрировано, что ТчК и ЭО могут находиться близко друг от друга, что дало основание называть эти образования «аллергической эффекторной единицей» [6, 29]. В условиях *in vitro* показано, что физический контакт ТчК и ЭО приводит к активации клеток и секреции из них медиаторов [29–31]. Все эти данные обосновали заключение о том, что ТчК и ЭО способны взаимно изменять функции друг друга [6].

Понятно, что важным условием, позволяющим осуществить взаимодействие ТчК и ЭО, является привлечение последних в зону аллергической реакции. Это достигается многими продуктами, обладающими хемотаксическим действием по отношению к ЭО и продуцируемыми разными типами клеток, в том числе и ТчК, которые способны образовывать и высвобождать разнообразные вещества, вовлекающие ЭО в аллергический процесс. Давно установлено, что гистамин, важнейший медиатор IgE-опосредованной аллергии, вызывает хемотаксис ЭО. В последующем были приведены веские доказательства того, что вызванный гистамином хемотаксис ЭО осуществляется посредством стимуляции H<sub>4</sub>-рецепторов, представленных на ЭО [32, 33]. В пределах концентраций 0,01–10 мкМ гистамин вызывал хемотаксис ЭО человека с 50% эффективной концентрацией (EC<sub>50</sub>) порядка 83 нМ. Это действие гистамина блокировалось антагонистами H<sub>4</sub>-рецепторов, но не антагонистами H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>-рецепторов. Гистамин также вызывал изменение формы ЭО и повышал экспрессию молекул адгезии на ЭО, что тоже опосредовалось H<sub>4</sub>-рецепторами [32]. Попутно можно заметить, что и хемотаксис ТчК, вызванный гистамином, опосредуется H<sub>4</sub>-рецепторами, так как направленное движение клеток к гистамину отсутствует у ТчК мышей, дефицитных по H<sub>4</sub>-рецепторам, но не по H<sub>3</sub>-рецепторам на ТчК [34].

Хемотаксис ЭО в зону аллергической реакции может быть вызван и простагландином D2 (PGD2), который является главным метаболитом циклооксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты в ТчК. PGD2 с высокой аффинностью связывается преимущественно с двумя типами рецепторов – DP (рецептор простаноидов) и CRTH2 (chemoattractant receptor/homologous molecule expressed on Th2-cells), которые выявляются на ЭО, выделенных из периферической крови человека [35]. PGD2 (1–10 нМ) вызывал быстро наступающие морфологические изменения ЭО, усиливал их хемотаксис и способствовал дегрануляции. Эти эффекты могли быть вызваны и избирательным агонистом CRTH2 (соединением DK-PGD2), но не избирательным агонистом DP рецепторов (соединением BW245C). Полученные данные свидетельствовали о роли CRTH2 в модуляции подвижности ЭО и в запуске дегрануляции, а следовательно, в высвобождении содержащихся в гранулах цитотоксических белков. Через DP рецепторы, по мнению авторов, осуществляется другое действие – продление выживаемости ЭО, поскольку агонист этих рецепторов (соединение BW245C) задерживал начало апоптоза ЭО.

Несколько позже получены данные о том, что помимо CRTH2 и рецепторы DP все же задействованы в хемотаксис ЭО [36]. Во-первых, PGD2 вызывал быстрый выход ЭО из перфузируемого костномозгового препарата задних конечностей морской свинки.

Этот эффект тормозился антагонистами DP рецепторов и рецепторов CRTH2. Во-вторых, в культуральных условиях PGD2 вызывал положительный хемотаксис костномозговых ЭО морской свинки, и этот ответ тормозился в одинаковой степени антагонистами обоих типов рецепторов. Наконец, по данным иммуногистохимического исследования, костномозговые ЭО человека в одинаковой степени экспрессировали оба типа рецепторов PGD2, в то время как ЭО периферической крови человека экспрессировали DP рецепторы в меньшей степени, чем CRTH2. Несмотря на это, антагонисты обоих рецепторов угнетали хемотаксис ЭО периферической крови человека. Поэтому вполне вероятно, что в хемотаксис ЭО периферической крови человека, вызванный PGD2, вовлекаются рецепторы обоих типов, хотя и в неодинаковой степени.

Остеопонтин (OPN), изначально открытый как белок внеклеточного матрикса в костномозговой ткани, позже найден во многих типах клеток иммунной системы, включая ТчК [37], что иллюстрировано на примере культивируемых фетальных ТчК кожного происхождения и костномозговых ТчК мышей. Помимо того что OPN как медиатор ТчК усиливал их IgE-зависимую дегрануляцию, он вызывал хемотаксис ТчК (аутокринно). Оба эффекта были опосредованы рецепторами OPN [CD44 и интегрином альфа-V(CD51)]. В другой работе показано, что OPN вызывает миграцию ЭО в воздухоносные пути человека и тем самым может вовлекаться в патогенез аллергической бронхиальной астмы [38]. Рекombинантный OPN способствует хемотаксису ЭО человека *in vitro*, и этот эффект опосредуется связыванием интегрин альфа4 бета1, или VLA-4 (very late antigen-4) [39].

Некоторые цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) поддерживают хемотаксис ЭО, а SCF способствует адгезии ЭО [40].

Во многих работах было установлено, что способность активированных ТчК привлекать ЭО может быть обусловлена действием нескольких хемокинов, секретируемых ТчК и являющихся лигандами соответствующих рецепторов, представленных на ЭО [41–43]. Хемокины, обладающие таким свойством, и их эозинофильные рецепторы приведены в таблице.

В действительности разнообразие хемокинов, высвобождаемых из ТчК вследствие их активации, значительно больше, чем представлено в таблице. Насчитывается не менее 12 хемокинов типа CCL и не менее 3 хемокинов типа CXCL [42]. В таблице же приведены только те хемокины, к которым обнаружены способные связываться с ними рецепторы, экспрессируемые на ЭО.

### Вступление эозинофилов в физический контакт с тучными клетками и удлинение выживаемости клеток

Данными микроскопии, в том числе прижизненной, показано, что ТчК и ЭО образуют физические контакты друг с другом, и подобного рода парные образования удавалось наблюдать в ткани полипов носа человека и *in vitro* в совместной культуре этих клеток. В условиях *in vitro* эти контакты формировались в течение 1–5 мин, и образовавшиеся клеточные пары сохранялись стабильными приблизительно в течение такого же времени. Было показано, что наступившее взаимодействие оказывает влияние на функцию клеток. При соотношении ЭО и ТчК 1:2 происходило усиление исходной и IgE-опосредованной активации клеток на 10 и 20% соответственно. ЭО существенно повышали жизнеспособность ТчК и наоборот. Сделано заключение о том, что за счет такого взаимодействия ТчК и ЭО, приводящего к активации функции ТчК и повышению выживаемости обоих типов клеток, может происходить

Таблица. Хемокины, высвобождаемые тучными клетками и действующие на эозинофилы

R на ЭО, чувствительные к лигандам (по материалам [41, 43])	Лиганды, высвобождающиеся из ТчК и действующие на ЭО							
	СС-хемокины (по материалам [41–43])							СХС-хемокины (по материалам [42])
	CCL3 (MIP-1 $\alpha$ )	CCL5 (Rantes)	CCL7 (MCP-3)	CCL11 (Eotaxin)	CCL20 (MIP-3 $\alpha$ )	CCL17 (TARC)	CXCL10 (IP-10)	
CCR1	+	+	+	–	–	–	–	
CCR2	–	–	+	–	–	–	–	
CCR3	+	+	+	+	–	–	–	
CCR5	+	+	–	–	–	–	–	
CCR6	–	–	–	–	+	–	–	
CCR8	–	–	–	–	–	+	–	
CXCR3	–	–	–	–	–	–	+	

Примечание. R – рецепторы; ЭО – эозинофилы; ТчК – тучные клетки; + – связываются; «–» – не связываются.

усиление поздней (отсроченной) и хронической фаз аллергической реакции [44].

В более подробном исследовании, выполненном с использованием электронной микроскопии, показано образование *in vitro* кратковременных (приблизительно на 60 мин) контактов/взаимодействий ЭО периферической крови человека с ТчК, выделенными из пуповинной крови [29]. Обнаружено, что при совместном культивировании ТчК и ЭО прилипают друг к другу и происходит изменение содержания внутриклеточных липидных телец (содержат ключевой субстрат и фермент для образования простагландинов и лейкотриенов, а также другие метаболиты арахидоновой кислоты) в ТчК и морфологии гранул в ЭО. Совместное культивирование этих клеток вызывает высвобождение эозинофильной пероксидазы (ЕРО) из ЭО. Наблюдали также перенос ЕРО из ЭО в ТчК, а триптазы – из ТчК в ЭО. Таким образом, эти исследования показали, что при совместном культивировании ТчК и ЭО вступают в физический контакт, и при этом появляются признаки взаимной рецепторной активации клеток. То есть физический межклеточный контакт обладал функциональным свойством.

Как упомянуто выше, межклеточные контакты ЭО с ТчК обнаруживаются не только в условиях *in vitro*, но и *in vivo*, и не только в ткани полипов полости носа, но и в бронхах больных бронхиальной астмой, а также в коже мышей с моделированным atopическим дерматитом [30]. Межклеточные взаимодействия ТчК и ЭО влияют на фенотипы клеток, характерные для ранней и поздней фаз аллергической реакции. ЭО посредством физического контакта увеличивали базальный уровень секреции медиаторов из ТчК и вызванное IgE-опосредованным путем высвобождение из них посредников аллергической реакции. Физический контакт происходил с вовлечением взаимодействий CD48-2B4 (CD48 – мембранный белок, присутствующий на поверхности ряда клеток, в том числе ТчК и ЭО, и служащий лигандом для рецептора 2B4; 2B4 – рецептор, присутствующий на всех NK-клетках, а также на некоторых других клетках). Реципрокным образом покоящиеся и стимулированные IgE-опосредованным способом ТчК приводили к миграции ЭО и их активации паракринным механизмом. При продолжительном сокультивировании наблюдали повышение фосфорилирования сигнальных молекул активации клеток и усиление высвобождения TNF- $\alpha$ . Показано также повышение экспрессии на ЭО молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), что зависело от прямого контакта с ТчК [31].

В сравнительно раннем исследовании получены сведения, позволявшие предположить способ действия ТчК на выживаемость ЭО. Для этого ЭО периферической крови человека инкубировали с разрушенными ультразвуком ТчК (руТчК) крыс.

Через 3 сут число жизнеспособных ЭО в культуральной жидкости составляло 21,3%, в то время как в присутствии руТчК – 44%. Подобно действию руТчК надосадочная жидкость ТчК, активированных веществом 48/80, удлиняла продолжительность выживания ЭО, свидетельствуя тем самым в пользу того, что фактор (или факторы), ответственные за обнаруженный эффект, относятся к преформированным и быстро высвобождаемым медиаторам. Удлинение выживаемости ЭО было результатом торможения апоптоза этих клеток. Антитела к гранулоцитарно/макрофагальному фактору (GM-CSF), но не к IL-3 или IL-5, снижали на 61,7% удлиняющее действие на выживаемость ЭО. Источником высвобождения GM-CSF были ЭО, так как высвобождение этого фактора в культуральную среду угнеталось при инкубации ЭО с руТчК совместно с дексаметазоном. Кроме того, ЭО, инкубированные с руТчК, экспрессировали мРНК гранулоцитарно/макрофагального CSF. Чтобы ориентировочно охарактеризовать фактор (или факторы) ТчК, ответственные за удлинение выживаемости ЭО, руТчК прогревали при 56 °C в течение 30 мин или 100 °C в течение 10 мин или предварительно обрабатывали противогистаминными препаратами или нейтрализующими антителами против TNF- $\alpha$ . Большая доля активности была термочувствительной, а TNF- $\alpha$  был ответственен за 70% действия, пролонгирующего выживаемость ЭО. Действие руТчК на ЭО сопровождалось признаками активации ЭО, оцененной по морфологическим признакам и по способности секретировать эозинофильную пероксидазу. Все это вместе взятое позволило заключить, что ТчК при контакте с ЭО повышают выживаемость ЭО за счет их активации, приводящей к образованию и высвобождению GM-CSF, аутокринно действующего на ЭО [45].

Таким образом, привлечение ЭО в зону аллергической реакции и установление их контакта с ТчК является основой для продления сроков выживания тех и других и осуществления последующих взаимодействий этих клеток в ходе поддержания и разрешения аллергического ответа. Что касается этих последующих взаимодействий, то они опосредуются в первую очередь системой медиатор-рецептор обоих типов клеток, в которой посредниками часто выступают короткоживущие и короткодистантного действия продукты, представленные широким спектром клеточных биомаркеров.

#### **Активация эозинофилов и посредники межклеточных «переговоров» тучных клеток и эозинофилов**

При обсуждении межклеточных взаимодействий ТчК с ЭО следует учитывать, что репертуар экспрессируемых/секретируемых биомаркеров этих клеток не только чрезвычайно разнообразен, но и зависит от состояния, в котором оказываются клетки (ак-

тивации или покоя), вида факторов, вызывающих активацию, типа ткани, где находятся клетки, их микроокружения.

Есть и другое важное обстоятельство, которое практически никогда не учитывается при проведении опытов в ходе изучения влияний друг на друга ТчК и ЭО, да и вообще межклеточных взаимодействий. Дело в том, что существуют циркадные ритмы активности ТчК и ЭО, а следовательно, и их взаимодействий. В этой связи заслуживают упоминания оригинальные данные о том, что продукция специфических для ТчК и специфических для ЭО маркеров [триптазы или эозинофильный катионный белок (ЕСР) соответственно] претерпевает циркадные колебания [46, 47]. Было исследовано, имеют ли функциональное значение циркадные «часы» у ЭО и ТчК мышей и человека [46]. Мышиные ТчК подвздошной кишки и полиморфноядерные клетки (ПМЯК) периферической крови изолировали в разные временные точки циркадного цикла. ЭО человека выделяли из периферической крови практически здоровых лиц и пациентов с аллергией. ТчК человека выделяли из ткани кишечника. В мышинных ПМЯК обнаружена ритмическая экспрессия «часовых» генов *mPer1*, *mPer2*, *mClock* и *mBmal1* и специфических для ЭО генов *mEcp*, *mEpo* и *mMbp*. В ЭО как здоровых, так и больных аллергией лиц также обнаружены циркадные вариации мРНК *hPer1*, *hPer2*, *hBmal1*, *hClock*, *hEdn* и *hEcp* и белка ЕСР. Выявлена выраженная осцилляция «часовых» генов *mPer1*, *mPer2*, *mClock* и *mBmal1* и специфических для ТчК генов *mMcp7-5*, *mMcp7-7*, *mc-kit* и *mFcRI $\alpha$*  и уровня белков — протеазы тучных клеток мышей (mMCPT5) и mc-Kit в подвздошной кишке мышей. ТчК кишечника человека в циркадном ритме экспрессировали *hPer1*, *hPer2* и *hBmal1*, также как и *hTryptase* и *hFcRI $\alpha$* . Показано также, что в циркадном ритме происходила IgE-опосредованная секреция гистамина и цистеиниловых лейкотриенов из ТчК человека. На основании полученных данных сделано заключение о том, что биологические часы контролируют функцию ТчК и ЭО. Этот контроль проявляется циркадной экспрессией медиаторов и вовлекается, таким образом, в межклеточное взаимодействие и патофизиологические механизмы аллергии.

Наконец, нельзя упускать из виду и то, что экспрессия и секреция посредников/биомаркеров модулируется фармакотерапевтическими воздействиями [6, 48]. Понятно, что эти обстоятельства особенно важны, когда речь идет о клетках человека.

Активация ЭО, в том числе привлеченных в зону аллергической реакции, теоретически может осуществляться Fc $\epsilon$ RI-опосредованным путем. Однако до сих пор такая возможность остается неясной. Дело в том, что в ранних работах не удалось обнаружить экспрессию Fc $\epsilon$ RI на ЭО здоровых доноров. Экспрессия Fc $\epsilon$ RI на ЭО выявлялась при заболе-

ваниях (в частности при атопическом дерматите), которые протекали с высоким содержанием в крови IgE и эозинофилией [49–51]. Известным признаком буллезного пемфигоида является эозинофилия в периферической крови и в местах буллезного поражения кожи. Сравнение субъединиц Fc $\epsilon$ RI, экспрессирующихся на выделенных от больных буллезным пемфигоидом ЭО периферической крови и ЭО из области кожного повреждения («поврежденные» ЭО), показало, что обе популяции клеток несут трехсубъединичную форму рецептора ( $\alpha\gamma_2$ ), а поврежденные ЭО еще и полноценную форму (как на ТчК и базофилах), состоящую из 4 субъединиц ( $\alpha\beta\gamma_2$ ), которая полноценно опосредует дегрануляцию клеток [52]. На очищенной взвеси ЭО периферической крови человека показано, что отчетливая экспрессия Fc $\epsilon$ RI (по степени экспрессии приблизительно 1% от экспрессии Fc $\epsilon$ RI на ТчК) появлялась на ЭО, культивируемых в присутствии IgE и IL-4. Комбинация этих веществ была необходимой для возникновения максимальной экспрессии Fc $\epsilon$ RI. Культивирование ЭО в присутствии IgE и IL-4 в течение 2 сут приводило к слабой, но статистически достоверной экспрессии Fc $\epsilon$ RI, которая достигала максимума к 7-му дню культивирования. Однако перекрестное связывание Fc $\epsilon$ RI анти-IgE антителами или моноклональными анти-Fc $\epsilon$ RI антителами (CRA-1) не активировало ЭО (CRA-1 могут связываться с внеклеточной  $\alpha$ -субъединицей Fc $\epsilon$ RI вне зависимости от присутствия на рецепторе IgE) [53].

Таким образом, вопрос о возможности Fc $\epsilon$ RI-опосредованной активации ЭО в зоне действия аллергена пока что остается открытым. Вполне допустимым является представление о том, что активация ЭО, проявляющаяся их дегрануляцией и секрецией биологически активных продуктов, происходит после хемотаксического поступления ЭО в очаг разворачивающегося аллергического воспаления. Вероятнее всего, эта активация осуществляется высвобождающимися из ТчК продуктами вследствие Fc $\epsilon$ RI-опосредованной стимуляции ТчК. В последующем обмен информацией между клетками выполняется аутокринным и паракринным способами высвобождающимися из ТчК и ЭО посредниками. Следует напомнить, что по крайней мере большинство этих посредников принадлежат к короткоживущим соединениям и потому обладают короткодистантным действием. Оправданным является группировка участвующих в этом процессе медиаторов по источникам их высвобождения, то есть высвобождающихся из ТчК или ЭО или из тех и других [6].

Выше уже упоминалось, что важнейший медиатор гистамин, содержащийся в ТчК в преформированной форме и опосредующий клинические проявления аллергии, является одним из факторов, вызывающих хемотаксис ЭО в зону аллергической

реакции. Кроме того, посредством стимуляции  $H_4$ -рецепторов гистамин вызывает высвобождение из ТчК большого числа провоспалительных цитокинов и хемокинов, причем многие из них высвобождаются в довольно высоких концентрациях. Из числа Th2-цитокинов: IL-4 (401,34 пг/мл), IL-5 (64,21 пг/мл), IL-13 (1044 пг/мл). Классические провоспалительные цитокины: IL-6 (221,27 пг/мл), IL-1 $\beta$  (34,24 пг/мл). Хемокины: MCP-1 (106 пг/мл) и IL-8 (818,32 пг/мл) [54]. Поэтому гистамин аутокринным способом может не только усиливать и поддерживать провоспалительное действие ТчК, но и за счет стимуляции секреции IL-5 активировать ЭО.

Из числа медиаторов, участвующих в осуществлении взаимодействий ТчК, упоминания заслуживает аденозин, который представляет собою эндогенный пуриновый нуклеозид, модулирующий и опосредующий многие физиологические процессы. Источником аденозина могут быть и ТчК. На ТчК, выделенных из брюшной и плевральной полостей крыс, показано, что разные способы активации клеток (IgE-опосредованный, вызванный веществом 48/80 или кальциевым ионофором A23187) приводят к секреции из них аденозина. При этом происходит значительное снижение содержания в клетках АТФ, связанное с тем, что высвобождаемый аденозин образуется при катаболизме АТФ. Способность высвобождать аденозин показана и на примере костномозговых ТчК мышей при действии кальциевого ионофора A23187 [55].

Действие аденозина выполняется передачей клеточных сигналов, что осуществляется связыванием 4 известных G-белок сопряженных подтипов аденозиновых рецепторов ( $A_1$ ,  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$  и  $A_3$ ).

Разные типы рецепторов аденозина могут быть представлены на ТчК человека и экспериментальных животных, и их стимуляция может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное (торможение Fc $\epsilon$ RI-опосредованной секреции медиаторов из ТчК) действие [56, 57], что зависит от ткани, из которой выделены клетки, и вида животного [56]. Таким образом, при действии аллергена высвобождаемый из ТчК аденозин может аутокринным способом изменять функцию самих ТчК в зависимости от местных особенностей протекания процесса, а паракринным — оказывать действие на ЭО, если на них присутствуют рецепторы для аденозина.

Присутствие рецепторов аденозина установлено на ЭО. ЭО, выделенные из периферической крови больных атопией, экспрессировали  $A_3$ -рецепторы (по мРНК) [58]. Экспрессия  $A_3$ -рецепторов на ЭО подтверждена иммуноблоттингом и иммуноцитохимически с использованием антител, высокоспецифичных по отношению к этим рецепторам человека [59].

То, что рецепторы аденозина, присутствующие на ЭО, имеют функциональное значение, показано

в опытах, в которых агонист  $A_3$ -рецепторов вызывал возрастание внутриклеточного содержания ионов  $Ca^{2+}$  в ЭО периферической крови человека [60]. Смысл взаимоотношений ТчК и ЭО, опосредуемых аденозином, может заключаться в том, что высвобождаемый из ТчК аденозин тормозит движение ЭО и тем самым облегчает вступление их в контакт с ТчК. Действительно, активация  $A_3$ -рецепторов ЭО человека вызывала зависимое от дозы агониста торможение их хемотаксиса, вызванного фактором агрегации тромбоцитов [58, 61], RANTES и лейкотриеном B4 (LTB4) [61].

Учитывая широкий диапазон провоспалительных действий IL-33, небезынтересным будет обратить внимание на то, что ТчК являются источником образования IL-33, вызванного IgE-опосредованной активацией ТчК [62, 63]. ЭО в свою очередь чувствительны к этому цитокину. Он стимулирует не только хемотаксис и адгезию ЭО, но и дегрануляцию этих клеток и экспрессию на них поверхностных белков, причем столь же эффективно, как и IL-3, IL-5 и эотаксин-1 [63]. Отсюда следует предположение, что IL-33, высвобождаемый из активированных ТчК, может быть активным участником вовлечения ЭО в механизм аллергической реакции, начиная с привлечения ЭО в зону аллергического воспаления, их адгезии в этих участках и до этапа включения ЭО в поддержание и продление аллергического процесса.

Другие продукты, высвобождающиеся при активации ТчК, дополняют провоспалительные сигналы этих клеток, адресованные ЭО. В этой связи можно упомянуть триптазу, которая является специфичным для ТчК маркером (упоминавшиеся выше  $MC_\epsilon$ ). Разрушенные ультразвуком перитонеальные ТчК крыс и ТчК человека (линия HVC-1) вызывали зависимое от их концентрации высвобождение провоспалительного цитокина IL-6 и провоспалительного хемокина подсемейства CXС — IL-8 (хемокина CXCL8) из ЭО периферической крови человека. Установлено, что механизм этого действия обусловлен тем, что фермент триптаза, выполняющая функцию преформированного медиатора ТчК, вызывает продукцию и высвобождение цитокинов из ЭО за счет включения сигнального каскада MAPK/AP-1 (митоген-активируемая протеинкиназа и транскрипционный фактор — активатор протеина-1) [64].

Ряд одних и тех же биологически активных веществ, содержащихся как в ЭО, так и в ТчК, способны высвобождаться из них и взаимодействовать со своими рецепторами, представленными на этих клетках. Тем самым создается основа для осуществления взаимной передачи информации одними и теми же ее передатчиками. В качестве примеров могут быть приведены некоторые из них.

Образование цитокинов является важной функцией ТчК в цепи событий, формирующих аллер-

гическое воспаление, запускаемое перекрестным связыванием  $Fc\epsilon RI$  на этих клетках. Эти цитокины включают  $TNF-\alpha$ ,  $IL-13$ ,  $IL-5$ , хемокин макрофагальный белок воспаления ( $MIP$ )  $1\alpha$ . Известно, что  $TcK$  человека, полученные *in vitro* из взвеси мононуклеарных клеток пупочной вены, экспрессируют рецептор для  $IL-5$ .  $IL-5$  обладает совместным с  $SCF$  митогенным действием на  $TcK$  человека.  $IL-5$  проявляет функциональную активность, выражающуюся в участии в генерации цитокинов  $TcK$ , запускаемой  $Fc\epsilon RI$ -зависимым способом. Показано, что когда  $TcK$  человека, культивируемые в присутствии  $SCF$ , были примированы  $IL-5$ , то происходило возрастание экспрессии  $mPНК$ , кодирующей  $TNF-\alpha$ ,  $IL-13$ ,  $IL-5$ ,  $MIP-1\alpha$  и  $GM-CSF$ , через 2 ч после разрешающего воздействия анти- $IgE$  антител на пассивно сенсибилизированные клетки и последующей секреции соответствующих белков (за исключением  $IL-13$ ) через 6 ч. Приведенные данные свидетельствуют о том, что  $IL-5$  является фактором усиления генерации тучными клетками человека цитокинов, которые организуют аллергическое воспаление. В результате происходит усиление внешних проявлений этого процесса аутокринным и паракринным механизмами [65].

Помимо того что ЭО являются главной клеточной мишенью  $IL-5$ , они экспрессируют  $IL-5$  [66], хотя и в меньшей степени, чем  $T$ -клетки. Поэтому приведенные выше эффекты  $IL-5$  на  $TcK$  могут осуществляться посредством ЭО.

Известно, что  $SCF$ , лиганд  $sKit$  ( $CD117$ ), способствует дифференцировке, выживанию и активации  $TcK$  [67]. ЭО периферической крови человека экспрессируют  $mPНК$  растворимой и непереваренной формы  $SCF$  (показано полимеразной цепной реакцией) и продуцируют белок (18,5 кДа)  $SCF$  (показано Вестерн-блот анализом). После инкубации ЭО в течение ночи они продуцировали также высокомолекулярный  $SCF$  (42–45 кДа), который может представлять собою гликозилированные формы. ЭО экспрессировали цитоплазматический  $SCF$ , который локализован совместно с главным белком со свойством основания ( $MBP$ ) [68].

$SCF$  удается определить в секреторных гранулах  $TcK$  кожи и  $TcK$  легких человека ( $TcKлч$ ). Анти- $Fc\epsilon RI$  или анти- $IgE$  антитела вызывали высвобождение  $SCF$  и гистамина из  $TcKлч$ , что определяли через 3 мин после воздействия стимулов. Причем количество  $SCF$  в надосадочной жидкости быстро уменьшалось через 30 мин, в то время как содержание гистамина оставалось на том же уровне в течение 120 мин [69].

Высвобождаемый из  $TcK$   $SCF$  может, таким образом, оказывать влияние на ЭО. Действительно,  $SCF$  в зависимости от дозы вызывал дегрануляцию ЭО и высвобождение из них  $EPO$  и  $LTC_4$ , а также  $CC$ -хемокинов,  $RANTES$ , хемокина макрофагального происхождения ( $MDS$ ),  $MIP-1\beta$  и хемокина  $C10$  [70].

Приведенные примеры могут быть дополнены перечнем и других биологически активных веществ, высвобождаемых и  $TcK$ , и ЭО и действующих через соответствующие им рецепторы, представленные на этих клетках [2, 6]. В частности, это касается продуктов циклооксигеназного и липоксигеназного путей обмена, участвующих во взаимном обмене информацией между  $TcK$  и ЭО, чему посвящено немало предположительных толкований, приведенных во многих обобщающих работах [2–6, 27]. Правда, установление их конкретного участия в двустороннем взаимодействии  $TcK$  и ЭО требует уточнения и выяснения клинического значения такого взаимодействия в условиях *in vivo*.

Вместе с тем нельзя обойти вниманием сведения об участии в межклеточном взаимодействии специфических для ЭО медиаторов, содержащихся в цитоплазматических гранулах.

Главными составными элементами цитоплазматических эозинофильных гранул являются  $MBP$ ,  $ЕСР$ , эозинофильный нейротоксин и  $EPO$ . Повышенные концентрации  $MBP$  и  $ЕСР$  удается обнаружить в крови пациентов с эозинофилией, в мокроте больных бронхиальной астмой и в тканях с эозинофильным воспалением. Эти белки обладают разнообразной биологической активностью и повышают сосудистую проницаемость непрямым путем за счет стимуляции периваскулярных  $TcK$  (см. [71]). Известно, что во время отсроченной фазы аллергической реакции в зоне аллергического воспаления увеличивается число ЭО, контактирующих с  $TcK$ . Эозинофильные гранулярные белки стимулируют (не  $IgE$ -опосредованным путем)  $TcK$  и тем самым начинают формировать гиперреактивность в участках воспаления [72]. В сравнительно ранних работах была установлена способность  $MBP$  [73] и  $ЕСР$  [74] вызывать высвобождение гистамина из перитонеальных  $TcK$  крыс и показано, что вызванное  $ЕСР$  высвобождение гистамина осуществляется механизмом, зависимым от ионов  $Ca^{2+}$  и потребления энергии [74], то есть соответствует секреторному процессу, а не разрушению клеток. Подвергнутые действию антигена перитонеальные  $TcK$  крыс повторно высвобождают гистамин при действии  $MBP$  и  $ЕСР$ . Это позволяет допустить, что  $TcK$  могут быть повторно активированы *in vivo* не  $IgE$ -зависимым механизмом, опосредуя позднюю фазу аллергической реакции.

В последующем были получены данные о том, что  $MBP$  и  $ЕСР$  действуют на  $TcK$  способом, подобным тому, каким осуществляются эффекты катионных соединений (полипептидом – веществом  $P$ , полиамином – веществом 48/80) через рецепторы  $MRGPRX2$  (*Mas*-related G protein-coupled receptor family member X2 – член X2 *Mas*-родственного G белок-сопряженного рецепторного семейства) [71].  $MRGPRX2$  экспрессируются на  $TcK$  кожи человека, синовиальных  $TcK$  человека, но не легочных  $TcK$ .

Рецептор может быть активирован веществом Р и веществом 48/80 [75]. Следует иметь в виду, что лиганды MRGPRX2 представляют собою молекулы с молекулярной массой менее 4000 Да. В специально выполненных опытах получены сведения, уточняющие способ взаимодействия ЭО с ТчК, в результате которого происходит активация ТчК при действии на них МВР и ЕСР [71]. Высвобождаемая из ТчК триптаза может переваривать белки МВР и ЕСР, высвобождаемые в зоне воспалительной реакции. В результате этого образуются короткие полипептидные цепи, которые и стимулируют MRGPRX2. Действительно, показано, что некоторые теоретически предсказанные фрагменты МВР и ЕСР, которые могут получаться при переваривании белков триптазой, вызывали дегрануляцию тучных клеток, полученных из пуповинной крови человека. Два пептида, один из которых соответствовал остаткам МВР 99-110 (МВР-99-110), а другой остаткам ЕСР 29-45 (ЕСР-29-45), вызывали дегрануляцию ТчК и мобилизацию внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в опытах на клетках линии НЕК293, экспрессирующих MRGPRX2, в зависимости от дозы активаторов. Стимуляция ТчК указанными пептидами вызывала образование в них простагландина D2. Эффекты МВР-99-110 и ЕСР-29-45 на ТчК и клетках НЕК293 подавлялись специфическим антагонистом MRGPRX2. Таким образом, полученные данные позволяют считать, что продукты переваривания триптазой, представляющие собой фрагменты эозинофильных катионных белков, опосредуют свое действие через MRGPRX2. Это в свою очередь расшифровывает последовательность событий, включаемых во взаимодействие ТчК и ЭО [71].

Приведенные выше сведения иллюстрируют взаимодействия между ТчК и ЭО, направленные на запуск и поддержание провоспалительной функции как тех, так и других клеток. Кроме этого, ЭО обладают и другим уникальным потенциалом, а именно противовоспалительным. Этот потенциал реализуется, в частности, высвобождением из них продуктов, имеющих антагонистическое действие по отношению к провоспалительным медиаторам, секретлируемым ТчК и самими ЭО. На такое свойство ЭО давно было обращено внимание как на способ ограничения и завершения аллергической реакции [76].

Еще в 70-е годы прошлого века показано участие в этих процессах гистаминазы (диаминоксидазы), инактивирующей важнейший проаллергический медиатор — гистамин. Представлены свидетельства того, что опсонизированный зимозан и кальциевый ионофор (A23287) вызывают высвобождение гистаминазы из гранулоцитов человека. Высвобождение было специфическим, зависело от дозы активатора и было нецитотоксическим, так как подавлялось ингибиторами метаболизма и колхицином и было зависимым от ионов  $Ca^{2+}$  [77]. Ответственными за

такую активность были именно ЭО. Оказалось, что фагоцитоз человеческими ЭО опсонизированных частиц зимозана приводил к зависимому от дозы нецитотоксическому высвобождению гистаминазы, а также арилсульфатазы и  $\beta$ -глюкуронидазы. Кальциевый ионофор A23187 тоже вызывал зависимое от дозы высвобождение гистаминазы и в незначительной степени арилсульфатазы и  $\beta$ -глюкуронидазы. Вызванное зимозаном высвобождение гистаминазы из ЭО, но не из нейтрофилов, значительно подавлялось цитохалазином В, что свидетельствовало о различии механизмов высвобождения гистаминазы из гранулоцитарных клеток двух типов [78]. В последующем было продемонстрировано, что эозинофильная диаминоксидаза (гистаминаза) является звеном механизма контроля воспалительного процесса, протекающего с участием гистамина, при таких патологиях, как бронхиальная астма, холодная крапивница, паразитарная инфекция [79].

Высвобождаемые активированными ЭО ферменты представлены довольно широким перечнем. На перитонеальных ЭО морской свинки, выделенных после внутрибрюшинного введения материала личинок *Trichinella spiralis*, полученного замораживанием-оттаиванием, определяли спектр ферментов, высвобождаемых из ЭО (пероксидаза, арилсульфатаза В,  $\beta$ -глюкуронидаза, аминопептидаза, гистаминаза, цитохром С оксидаза, кислая фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза), и высвобождение МВР. Причем оказалось, что ЭО обладают избирательной способностью высвобождать МВР и ферменты в зависимости от вида используемого стимула. Кальциевый ионофор и вещество 48/80 вызывали высвобождение МВР, отчасти высвобождение пероксидазы и активацию лейцинаминопептидазы. Гепарин и кальциевый ионофор вызывали высвобождение МВР и гистаминазы. Таким образом, были получены данные, которые можно истолковать так, что ЭО обладают провоспалительными, цитотоксическими свойствами или противовоспалительным действием в зависимости от способа стимуляции клеток [80].

Арилсульфатаза В эозинофилов была получена в очищенной форме [81]. Среди лейкоцитов арилсульфатаза содержится преимущественно в ЭО. Она инактивирует медленнодействующее вещество анафилаксии (SRS-A) человека [82], то есть конечные продукты липоксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), являющиеся, как хорошо известно, одними из главных медиаторов аллергической реакции.

Другой продукт обмена арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов (PAF), также подвергается инактивирующему действию ЭО. Фосфолипаза D по сравнению с другими лейкоцитами человека содержится главным образом в ЭО и инактивирует очищенный PAF [83] крыс.

Как хорошо известно, ТчК образуют этот фактор, к которому ЭО не только высокочувствительны, но и сами способны его продуцировать [84].

Помимо антимедиаторного действия ЭО могут непосредственно тормозить активность ТчК. Простагландины E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> эозинофилов человека тормозили вызванное аллергеном высвобождение гистамина [85].

В связи со сказанным неудивительно, что ЭО проявляют заметную способность осуществлять обратное развитие аллергического воспаления и возникающей при нем тканевой гиперреактивности. В опытах на дефицитных по ЭО мышцах получены сведения, указывающие на то, что ЭО не являются обязательными для развития гиперреактивности воздухоносных путей (ГВП) и легочного воспаления, но способствуют обратному развитию ГВП и воспаления за счет продукции противовоспалительного цитокина, IL-10 [86]. Протектин D1 (PD1) – противовоспалительный и способствующий разрешению воспаления липидный медиатор, синтезируемый из омега-3 жирной кислоты докозагексаеновой кислоты [87]. Установлено, что основным источником образования PD1 у человека являются активированные ЭО [88]. Как показано в цитируемой работе, PD1 выполняет функцию разрешения эозинофильного воспаления. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой выявлено нарушение продукции PD1, что может принимать участие в патогенезе этой формы заболевания.

Итак, фактический материал, иллюстрирующий взаимоотношения ТчК и ЭО в ходе аллергической реакции, согласуется со следующей концепцией. Активированные Fc $\epsilon$ RI-опосредованным способом ТчК секретируют медиаторы, среди которых много хемотаксических для ЭО агентов. Последние привлекают в зону аллергического воспаления ЭО, вступающие в физический контакт с ТчК, сопровождающийся активацией ЭО (или ее усилением). В результате действия высвобождаемых из ТчК и ЭО посредников усиливается и поддерживается активное состояние клеток, и соответственно удлиняется процесс воспаления с соответствующими последствиями в виде запуска ремоделирования ткани. Высвобождаемые в ходе реакции активные соединения эозинофильного происхождения, имеющие по крайней мере антимедиаторные свойства, способствуют подавлению и завершению процесса аллергического воспаления. Такой взгляд на характер взаимодействия ЭО и ТчК обосновывает определение сопряженной кинетики высвобождения из тех и других клеток проаллергических медиаторов и образования эозинофилами соединений, имеющих противоаллергическую активность. К сожалению, такие исследования, необходимость которых становится очевидной, до настоящего времени не проводились.

Кроме того, приведенный взгляд на взаимоотношение ЭО и ТчК ставит вопрос о стратегической оправданности устранения ЭО на длительное время с лечебной целью. Известно, что в последнее время стали использоваться в клинической практике противоэозинофильные биопрепараты, изготавливаемые на основе моноклональных антител против IL-5 и  $\alpha$ -субъединицы его рецепторов (IL-5R $\alpha$ ).

Этот подход оказался успешным в подавлении симптомов тяжелых форм различных клинических проявлений аллергии. Причем такая терапия не сопровождалась нежелательными побочными реакциями даже при длительном ее использовании (в течение нескольких лет) [89]. Видимая безопасность продолжительного устранения ЭО показана также наблюдениями над линиями животных, дефицитных по ЭО [89].

И все же пока остаются недостаточно ясными последствия удаления ЭО. Предстоит выяснить, есть ли риск возникновения у пациентов вторичной патологии, связанной с отсутствием ЭО в течение длительного времени и проявляющейся при действии на организм необходимых провоцирующих факторов [24]. Такая постановка вопроса следует из того, что ЭО имеют разнообразные гомеостатические функции, включая противопаразитарную, противогрибковую, противобактериальную, противовирусную, противоопухолевую устойчивость, участие в регуляции метаболизма жировой ткани, репродуктивной функции, в процессах регенерации и ремоделирования тканей и пр. [5, 27, 90–92]. Поэтому, во-первых, требуется проведение исследований, в которых влияние устранения ЭО оценивалось бы по действию на гомеостатические функции, которые осуществляются ЭО. Во-вторых, следует иметь в виду необходимость доказательств сохранности гомеостатических функций не только у особей, у которых поддерживалось устранение ЭО, но и у их потомства. Хотелось бы надеяться, что решение этих задач станет целью исследований ближайшего будущего.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:92-97. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.92.
2. Robida PA, Puzzovio PG, Pahima H, Levi-Schaffer F, Bochner BS. Human eosinophils and mast cells: Birds of a feather flock together. Immunol Rev. 2018;282(1):151-167. DOI: 10.1111/imr.12638.
3. Gangwar RS, Friedman S, Seaf M, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils in allergy: Close friends or just neighbors. Eur J Pharmacol. 2016;778:77-83. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.10.036.
4. Gangwar RS, Levi-Schaffer F. Eosinophils interaction with mast cells: the allergic effector unit. Methods Mol Biol. 2014;1178:231-249. DOI: 10.1007/978-1-4939-1016-8\_20.
5. Chusid MJ. Eosinophils: Friends or Foes? J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1439-1444. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.031.

6. Galdiero MR, Varricchi G, Seaf M, Marone G, Levi-Schaffer F, Marone G. Bidirectional mast cell-eosinophil interactions in inflammatory disorders and cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:103. Published 2017 Jul 24. DOI: 10.3389/fmed.2017.00103.
7. Kay AB. Paul Ehrlich and the early history of granulocytes. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4):10.1128/microbiolspec.MCHD-0032-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0032-2016.
8. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):575-582. DOI: 10.1111/cea.
9. Stacy NI, Raskin RE. Reptilian eosinophils: beauty and diversity by light microscopy. *Vet Clin Pathol*. 2015;44(2):177-178. DOI: 10.1111/vcp.12246.
10. Lenzi HL, Pacheco RG, Pelajo-Machado M, Panasco MS, Romanha WS, Lenzi JA. Immunological system and Schistosoma mansoni: co-evolutionary immunobiology. What is the eosinophil role in parasite-host relationship? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997;92 Suppl 2:19-32. DOI: 10.1590/s0074-02761997000800005.
11. Гушин ИС. Аллергия – поздний продукт эволюции иммунной системы. *Иммунология*. 2019;40(2):43-57. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-12007 [Gushchin IS. Allergy – late product of the immune system evolution. *Immunologiya*. 2019;40(2):43-57. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-12007 (in Russian)].
12. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med*. 2009;206(1):183-193. DOI: 10.1084/jem.20081756.
13. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol*. 2015;63(1):9-17. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.01.018.
14. Schmetzer O, Valentin P, Church MK, Maurer M, Siebenhaar F. Murine and human mast cell progenitors. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:2-10. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.07.016.
15. Bouffi C, Kartashov AV, Schollaert KL et al. Transcription factor repertoire of homeostatic eosinophilopoiesis. *J Immunol*. 2015;195(6):2683-2695. DOI: 10.4049/jimmunol.1500510.
16. Bettigole SE, Lis R, Adoro S et al. The transcription factor XBP1 is selectively required for eosinophil differentiation. *Nat Immunol*. 2015;16(8):829-837. DOI:10.1038/ni.3225.
17. Matthews SP, McMillan SJ, Colbert JD, Lawrence RA, Watts C. Cystatin F ensures eosinophil survival by regulating granule biogenesis. *Immunity*. 2016;44(4):795-806. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.003.
18. Dwyer DF, Barrett NA, Austen KF; Immunological Genome Project Consortium. Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system. *Nat Immunol*. 2016;17(7):878-887. DOI: 10.1038/ni.3445.
19. Drissen R, Buza-Vidas N, Wöll P et al. Distinct myeloid progenitor-differentiation pathways identified through single-cell RNA sequencing. *Nat Immunol*. 2016;17(6):666-676. DOI: 10.1038/ni.3412.
20. Frossi B, Mion F, Tripodo C, Colombo MP, Pucillo CE. Rheostatic functions of mast cells in the control of innate and adaptive immune responses. *Trends Immunol*. 2017;38(9):648-656. DOI: 10.1016/j.it.2017.04.001.
21. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med*. 2009;206(1):183-193. DOI: 10.1084/jem.20081756.
22. Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA et al. IL-33 Precedes IL-5 in regulating eosinophil commitment and is required for eosinophil homeostasis. *J Immunol*. 2016;197(9):3445-3453. DOI: 10.4049/jimmunol.1600611.
23. Lamoué-Smith ES, Furuta GT. Eosinophils in the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(5):390-395. DOI: 10.1007/s11894-006-0024-6.
24. Jung Y, Rothenberg ME. Roles and regulation of gastrointestinal eosinophils in immunity and disease. *J Immunol*. 2014;193(3):999-1005. DOI: 10.4049/jimmunol.1400413.
25. Lee JJ, Jacobsen EA, Ochkur SI et al. Human versus mouse eosinophils: «that which we call an eosinophil, by any other name would stain as red». *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):572-584. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.025.
26. Foster PS, Mould AW, Yang M et al. Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung. *Immunol Rev*. 2001;179:173-181. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.790117.x.
27. Simon HU, Yousefi S, Germic N et al. The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):11-23. DOI: 10.1159/000504847.
28. Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):95-108. DOI: 10.1002/JLB.1MR1117-442RR.
29. Minai-Fleminger Y, Elishmereni M, Vita F et al. Ultrastructural evidence for human mast cell-eosinophil interactions in vitro. *Cell Tissue Res*. 2010;341(3):405-415. DOI: 10.1007/s00441-010-1010-8.
30. Elishmereni M, Alenius HT, Bradding P et al. Physical interactions between mast cells and eosinophils: a novel mechanism enhancing eosinophil survival in vitro. *Allergy*. 2011;66(3):376-385. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02494.x.
31. Elishmereni M, Bachelet I, Nissim Ben-Efraim AH, Manakuta D, Levi-Schaffer F. Interacting mast cells and eosinophils acquire an enhanced activation state in vitro. *Allergy*. 2013;68(2):171-179. DOI: 10.1111/all.12059.
32. Ling P, Ngo K, Nguyen S et al. Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation [published correction appears in *Br J Pharmacol*. 2004 Jul;142(6):1052]. *Br J Pharmacol*. 2004;142(1):161-171. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705729.
33. Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:321-331. DOI: 10.1007/164\_2016\_85.
34. Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, Fung-Leung WP. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(3):1212-1221. DOI: 10.1124/jpet.102.046581.
35. Gervais FG, Cruz RP, Chateaufneuf A et al. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):982-988. DOI: 10.1067/mai.2001.119919.
36. Schratl P, Royer JF, Kostenis E et al. The role of the prostaglandin D2 receptor, DP, in eosinophil trafficking. *J Immunol*. 2007;179(7):4792-4799. DOI: 10.4049/jimmunol.179.7.4792.
37. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H et al. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol*. 2008;38(2):489-499. DOI: 10.1002/eji.200737057.
38. Takahashi A, Kurokawa M, Konno S et al. Osteopontin is involved in migration of eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1152-1159. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03249.x.
39. Puxeddu I, Berkman N, Ribatti D et al. Osteopontin is expressed and functional in human eosinophils. *Allergy*. 2010;65(2):168-174. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02148.x.
40. Shakoory B, Fitzgerald SM, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *J Interferon Cytokine Res*. 2004;24(5):271-281. DOI: 10.1089/107999004323065057.
41. Velázquez JR, Teran LM. Chemokines and their receptors in the allergic airway inflammatory process. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(1):76-88. DOI: 10.1007/s12016-010-8202-6.

42. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev.* 2018;282(1):121-150. DOI: 10.1111/imir.12634.
43. Oliveira SH, Lukacs NW. The role of chemokines and chemokine receptors in eosinophil activation during inflammatory allergic reactions. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(11):1455-1463. DOI: 10.1590/s0100-879x2003001100002.
44. Elishmereni M, Nissim Ben-Efraim AH, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cell-eosinophil cross-talk regulates function and viability of both cells in vitro. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2),S100. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.438.
45. Levi-Schaffer F, Temkin V, Malamud V, Feld S, Zilberman Y. Mast cells enhance eosinophil survival in vitro: role of TNF- $\alpha$  and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol.* 1998;160(11):5554-5562. PMID: 9605160.
46. Baumann A, Gönnerwein S, Bischoff SC et al. The circadian clock is functional in eosinophils and mast cells. *Immunology.* 2013;140(4):465-474. DOI: 10.1111/imm.12157.
47. Baumann A, Feilhauer K, Bischoff SC, Froy O, Lorentz A. IgE-dependent activation of human mast cells and fMLP-mediated activation of human eosinophils is controlled by the circadian clock. *Mol Immunol.* 2015;64(1):76-81. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.10.026.
48. Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ J.* 2016;9:7. Published 2016 Feb 11. DOI: 10.1186/s40413-016-0094-3.
49. Barata LT, Ying S, Grant JA et al. Allergen-induced recruitment of Fc epsilon RI+ eosinophils in human atopic skin. *Eur J Immunol.* 1997;27(5):1236-1241. DOI: 10.1002/eji.1830270527.
50. Ying S, Barata LT, Meng Q et al. High-affinity immunoglobulin E receptor (Fc epsilon RI)-bearing eosinophils, mast cells, macrophages and Langerhans' cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *Immunology.* 1998;93(2):281-288. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1998.00418.x'.
51. Smith SJ, Ying S, Meng Q et al. Blood eosinophils from atopic donors express messenger RNA for the alpha, beta, and gamma subunits of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) and intracellular, but not cell surface, alpha subunit protein. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2 Pt 1):309-317. DOI: 10.1016/s0091-6749(00)90081-2.
52. Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, Fc RI, in bullous pemphigoid. *PLoS One.* 2014;9(9):e107725. Published 2014 Sep 25. DOI: 10.1371/journal.pone.0107725.
53. Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K et al. Regulation of surface FcepsilonRI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;124(4):470-477. DOI: 10.1159/000053782.
54. Jemima EA, Prema A, Thangam EB. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol Immunol.* 2014;62(1):19-28. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.05.007.
55. Marquardt DL, Gruber HE, Wasserman SI. Adenosine release from stimulated mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81(19):6192-6196. DOI: 10.1073/pnas.81.19.6192.
56. Rudich N, Ravid K, Sagi-Eisenberg R. Mast cell adenosine receptors function: a focus on the a3 adenosine receptor and inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:134. Published 2012 Jun 4. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00134.
57. Ryzhov S, Zaynagetdinov R, Goldstein AE et al. Effect of A2B adenosine receptor gene ablation on proinflammatory adenosine signaling in mast cells. *J Immunol.* 2008;180(11):7212-7220. DOI: 10.4049/jimmunol.180.11.7212.
58. Walker BA, Jacobson MA, Knight DA et al. Adenosine A3 receptor expression and function in eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16(5):531-537. DOI: 10.1165/ajrcmb.16.5.9160835.
59. Reeves JJ, Harris CA, Hayes BP, Butchers PR, Sheehan MJ. Studies on the effects of adenosine A3 receptor stimulation on human eosinophils isolated from non-asthmatic or asthmatic donors. *Inflamm Res.* 2000;49(12):666-672. DOI: 10.1007/s000110050644.
60. Kohno Y, Ji X, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA. Activation of A3 adenosine receptors on human eosinophils elevates intracellular calcium. *Blood.* 1996;88(9):3569-3574.
61. Knight D, Zheng X, Rocchini C, Jacobson M, Bai T, Walker B. Adenosine A3 receptor stimulation inhibits migration of human eosinophils. *J Leukoc Biol.* 1997;62(4):465-468. DOI: 10.1002/jlb.62.4.465.
62. Hsu CL, Bryce PJ. Inducible IL-33 expression by mast cells is regulated by a calcium-dependent pathway. *J Immunol.* 2012;189(7):3421-3429. DOI: 10.4049/jimmunol.1201224.
63. Angulo EL, McKernan EM, Fichtinger PS, Mathur SK. Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils. *PLoS One.* 2019;14(9):e0217807. Published 2019 Sep 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0217807.
64. Temkin V, Kantor B, Weg V, Hartman ML, Levi-Schaffer F. Tryptase activates the mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 pathway in human peripheral blood eosinophils, causing cytokine production and release. *J Immunol.* 2002;169(5):2662-2669. DOI: 10.4049/jimmunol.169.5.2662.
65. Ochi H, De Jesus NH, Hsieh FH, Austen KF, Boyce JA. IL-4 and -5 prime human mast cells for different profiles of IgE-dependent cytokine production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(19):10509-10513. DOI: 10.1073/pnas.180318697.
66. Barata LT, Ying S, Meng Q et al. IL-4- and IL-5-positive T lymphocytes, eosinophils, and mast cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2 Pt 1):222-230. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70387-2.
67. Meininger CJ, Yano H, Rottapel R, Bernstein A, Zsebo KM, Zetter BR. The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant. *Blood.* 1992;79(4):958-963.
68. Hartman M, Piliponsky AM, Temkin V, Levi-Schaffer F. Human peripheral blood eosinophils express stem cell factor. *Blood.* 2001;97(4):1086-1091. DOI: 10.1182/blood.v97.4.1086.
69. De Paulis A, Minopoli G, Arbustini E et al. Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells. *J Immunol.* 1999;163(5):2799-2808.
70. Oliveira SH, Taub DD, Nagel J et al. Stem cell factor induces eosinophil activation and degranulation: mediator release and gene array analysis. *Blood.* 2002;100(13):4291-4297. DOI: 10.1182/blood.V100.13.4291.
71. Ogasawara H, Furuno M, Edamura K, Noguchi M. Peptides of major basic protein and eosinophil cationic protein activate human mast cells. *Biochem Biophys Res.* 2019;21:100719. Published 2019 Dec 25. DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.100719.
72. Piliponsky AM, Pickholtz D, Gleich GJ, Levi-Schaffer F. Human eosinophils induce histamine release from antigen-activated rat peritoneal mast cells: a possible role for mast cells in late-phase allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):993-1000. DOI: 10.1067/mai.2001.114656.
73. O'Donnell MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein. *J Exp Med.* 1983;157(6):1981-1991. DOI: 10.1084/jem.157.6.1981.
74. Zheutlin LM, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins. *J Immunol.* 1984;133(4):2180-2185.
75. Varricchi G, Pecoraro A, Loffredo S et al. Heterogeneity of Human Mast Cells With Respect to MRGPRX2 Receptor

- Expression and Function. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:299. Published 2019 Jul 3. DOI: 10.3389/fncel.2019.00299.
76. Гушин ИС. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979;(4):3-11 [Gushchin IS. Ob elementakh biologicheskoi tselesoobraznosti allergicheskoi reaktivnosti. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 1979;(4):3-11 (In Russian)].
  77. Zeiger RS, Twarog FJ, Colten HR. Histaminase release from human granulocytes. *J Exp Med.* 1976;144(4):1049-1061. DOI: 10.1084/jem.144.4.1049.
  78. Zeiger RS, Colten HR. Histaminase release from human eosinophils. *J Immunol.* 1977;118(2):540-543.
  79. Herman JJ. Eosinophil diamine oxidase activity in acute inflammation in humans. *Agents Actions.* 1982;12(1-2):46-48. DOI: 10.1007/bf01965105.
  80. Popper H, Knipping G, Czarnetzki BM, Steiner R, Helleis G, Auer H. Activation and release of enzymes and major basic protein from guinea pig eosinophil granulocytes induced by different inflammatory stimuli and other substances. A histochemical, biochemical, and electron microscopic study. *Inflammation.* 1989;13(2):147-162. DOI: 10.1007/bf00924786.
  81. Weller PF, Austen KF. Human eosinophil arylsulfatase B. Structure and activity of the purified tetrameric lysosomal hydrolase. *J Clin Invest.* 1983;71(1):114-123. DOI: 10.1172/jci110739.
  82. Wasserman SI, Goetzl EJ, Austen KF. Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase. *J Immunol.* 1975;114(2 Pt 1):645-649.
  83. Kater LA, Goetzl EJ, Austen KF. Isolation of human eosinophil phospholipase D. *J Clin Invest.* 1976;57(5):1173-1180. DOI: 10.1172/JC1108385.
  84. Bartemes KR, McKinney S, Gleich GJ, Kita H. Endogenous platelet-activating factor is critically involved in effector functions of eosinophils stimulated with IL-5 or IgG. *J Immunol.* 1999;162(5):2982-2989.
  85. Hubscher T. Role of the eosinophil in the allergic reactions. II. Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes. *J Immunol.* 1975;114(4):1389-1393.
  86. Takeda K, Shiraiishi Y, Ashino S et al. Eosinophils contribute to the resolution of lung-allergic responses following repeated allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):451-460. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.014.
  87. Arita M. Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *J Biochem.* 2012;152(4):313-319. DOI: 10.1093/jb/mvs092.
  88. Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R et al. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):353-60.e602. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.048.
  89. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequences of not having eosinophils. *Allergy.* 2013;68(7):829-835. DOI: 10.1111/all.12169.
  90. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:101. Published 2017 Jul 11. DOI: 10.3389/fmed.2017.00101.
  91. Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D et al. Multiple Biological Aspects of Eosinophils in Host Defense, Eosinophil-Associated Diseases, Immunoregulation, and Homeostasis: Is Their Role Beneficial, Detrimental, Regulator, or Bystander? *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):20-30. DOI: 10.1248/bpb.b19-00892.
  92. Shah K, Ignacio A, McCoy KD, Harris NL. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Mucosal Immunol.* 2020;10.1038/s41385-020-0281-y. DOI: 10.1038/s41385-020-0281-y.

#### Информация об авторе / Information about the author

**Гушин Игорь Сергеевич**, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом клинической иммунологии и аллергологии. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: igushchin@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-4465-6509

**Gushchin Igor Sergeevich**, MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, head of the Department of Clinical Immunology and Allergology NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: igushchin@yandex.ru  
ORSID ID: 0000-0002-4465-6509

#### Участие авторов

• Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование – И.С. Гушин.

#### Дополнительные утверждения

Автор согласен на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, 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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

## Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19

С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова, А.А. Шатилов, А.В. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай, М.Р. Хаитов

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

**РЕЗЮМЕ.** Эпидемия, связанная с новым коронавирусом Sars-CoV-2, поразила практически все страны земного шара, и надежных лечебных средств от этой инфекции пока не существует. Многие лаборатории в мире в настоящее время ведут интенсивные экспериментальные и теоретические исследования с целью поиска эффективных препаратов, специфичных для этого заболевания (COVID-19), но, к сожалению, может потребоваться много времени, прежде чем новые лекарства появятся в клинической практике. Один из самых популярных подходов основан на возможности использования для лечения существующих препаратов, одобренных правительственными медицинскими организациями. Их выбор основан на скрининге, в основе которого лежит использование компьютерных моделей, оценивающих специфическое связывание (минимизация энергии связывания) таких препаратов с молекулами-мишенями, важных для жизненного цикла. Так, ряд известных противовирусных препаратов против ВИЧ, гепатита С, выбранных подобным образом, оказывали противовирусный эффект *in vitro*, но их клиническая эффективность была невысокой. Следует подчеркнуть, что тяжелая форма клинического проявления заболевания представляет собой острый респираторный дистресс-синдром, опосредованный окислительным стрессом и агрессивной иммунной атакой на собственные клетки. В этой связи применение соединений с высокой антиоксидантной активностью может иметь преимущества как в профилактическом, так и в лечебном плане. Существует огромный спектр природных соединений, включая препараты официальной и традиционной медицины, которые представляют неограниченный потенциал, в том числе для терапии вирусных заболеваний. Основным преимуществом подобных соединений является их низкая токсичность. В данном обзоре мы постарались сделать акцент на клинические и фармакологические свойства природных веществ, преимущественно флавоноидов, которые могут стать перспективными препаратами для лечения и профилактики COVID-19. В обзор включена информация о возможных мишенях вируса и противовирусных препаратах. Большое внимание уделено вопросу ингибирования вирусной активности. На основе литературных данных, в том числе о структурных особенностях различных соединений, сделан прогноз о перспективности использования данных соединений в качестве ингибиторов вирусной активности, а также в качестве противовоспалительных средств для терапии COVID-19. Важным этапом при анализе соединений было изучение возможности их взаимодействия с клеточными мишенями вируса, а также способности связывания с белками самого вируса Sars-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусные препараты, флавоноиды, лечение, антиоксиданты

**Для цитирования:** С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова, А.А. Шатилов, А.В. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай, М.Р. Хаитов. Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):18-25. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

### Введение

Ввиду эпидемии, охватившей практически все страны, многие лаборатории в мире в настоящее время проводят интенсивные экспериментальные и теоретические исследования, целью которых является поиск эффективных лекарственных средств против COVID-19. Поскольку уже многое извест-

но о жизненном цикле вируса, структуре вириона Sars-CoV-2, клеточных рецепторах и механизме его вхождения в клетку, предпринимаются попытки теоретически (*in silico*) осуществить отбор перспективных препаратов из уже существующих лекарственных средств, одобренных государственными медицинскими организациями.

#### Для корреспонденции

Андреев Сергей Михайлович, кандидат химических наук, заведующий лабораторией пептидных иммуногенов  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.  
E-mail: [sm.andreev@nrcii.ru](mailto:sm.andreev@nrcii.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

Статья поступила 02.06.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации  
Е.С. Феденко

## Возможные мишени для вируса SARS-CoV-2 и противовирусные препараты

Вирионы оболочечного вируса Sars-CoV-2 (60–160 нм) содержат одноцепочечную РНК и 4 структурных белка: S (поверхностные шипы), E (оболочка), M (мембрана) и N (нуклеокапсид). Белок S отвечает за связывание вируса с клеткой-хозяином и слияние с ней [1]. Субъединица S1 содержит рецептор-связывающий домен (RBD), который имеет только 40% идентичность аминокислот с другими SARS-CoV, в то время как субъединица S2 отвечает за слияние вирусной и клеточной мембран. RBD SARS-CoV-2 обладает примерно в 10–20 раз более высокой аффинностью связывания с рецептором, чем у белка SARS-CoV (возбудителя атипичной пневмонии, 2002 г., Китай) [2]. Это может отражаться на способности вируса связываться с клеткой-хозяином, возможно, обуславливая высокую контагиозность SARS-CoV-2. Вирусная РНК (геном около 30 т.п.н.) кодирует неструктурные белки, наиболее важным из которых является основная химотрипсин-подобная протеаза (Mpro; 3CLpro, nsp5), папаин-подобная протеаза (PLpro, nsp3), геликазы и РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp). Протеазы Mpro и PLpro должны перерабатывать вирусный полипротеин в функциональные единицы, необходимые для репликации и упаковки вируса [3, 4]. В настоящее время значительный интерес вызывают протеазы Mpro, структура которых является относительно консервативной [5], и ACE-2 в качестве основного рецептора.

В настоящее время исследователи сосредоточены на поиске и отборе противовирусных препаратов, в том числе ингибиторов вирусной активности, которые могут блокировать проникновение вируса в клетку, и ферментов, которые важны для жизненного цикла вируса. Выбор делается в пользу одобренных FDA лекарственных средств. Они включают многочисленные противовирусные препараты, антибиотики и другие соединения. Потенциальная активность, сродство к клеточным мишеням, оценивается при помощи компьютерного моделирования (молекулярная динамика и стекинг) ввиду отсутствия доступных экспериментальных моделей заболевания. Среди этих отобранных препаратов – аналоги интерферона, лопинавир, ритонавир, симепревир, паритапревир, фавипиравир, ремдесивир, гидроксихлорохин, азитромицин и другие, причем многие из них используются для лечения СПИД и гепатита С, а также малярии [6–9]. Клиническая эффективность данных соединений при терапии COVID-19 в настоящее время находится в стадии изучения [10]. В одной из недавних работ было проведено сравнительное *in silico* исследование 2500 небольших молекул, перечисленных в одобренной FDA базе лекарств, с использованием быстрого аналитического протокола для поиска по-

тенциальных ингибиторов Mpro. В результате были идентифицированы 15 перспективных соединений со значительной потенциальной активностью, и среди них дипиридамола имел самый высокий индекс эффективности [11].

Более того, эксперименты по его связыванию с рекомбинантным Mpro (на Biacore) показали очень высокий аффинитет. Эксперименты показали, что лекарство уменьшало воспаление, вызванное SARS-CoV-2, а его механизм был связан с сигналингом на NF-κB. Клинические испытания (1-й этап, 31 пациент с COVID-19) продемонстрировали значительные клинические результаты [11]. Как известно, лекарственное средство на основе дипиридамола является коронарным вазодилататором, однако было показано, что оно также повышает неспецифичную резистентность против широкого спектра вирусов [12, 13].

В работе иранских исследователей методом молекулярного докинга был проведен скрининг 6654 соединений на предмет их связывания с основной вирусной протеазой с учетом порога связывания < -7,7 ккал/моль. Дополнительными критериями для отбора были отсутствие явных побочных эффектов и доступность на рынке. В результате был отобран препарат на основе цинансерина – вещества с ароматической резонансной структурой [14].

Препараты барицитиниб, федратиниб и руколиитиниб (Baricitinib, Fedratinib, Ruxolitinib) являются мощными и селективными ингибиторами Янус-киназ (посредники секреции цитокинов), применяемыми при ревматоидном артрите и миелофиброзе. Все три соединения являются сильными противовоспалительными средствами и как ингибиторы передачи сигналов JAK могут оказаться эффективными средствами, способными подавлять «цитокиновый шторм», часто наблюдаемый у больных с COVID-19. Из этой группы соединений барицитиниб является наиболее перспективным, поскольку у него удобный способ применения (перорально, один раз в сутки) и отсутствуют серьезные побочные эффекты. Основным побочным эффектом, который проявляется только при длительном применении (в течение нескольких лет), является развитие инфекции верхних дыхательных путей. Применение барицитиниба для терапии COVID-19 не предполагает длительного приема препарата [15, 16].

Следует отметить, что многие из перечисленных выше противовирусных лекарственных средств должны применяться с осторожностью и под наблюдением врача, поскольку эффективность их против COVID-19 пока не доказана. Так, например, противомаларийный препарат гидроксихлорохин, ставший широко известным благодаря французским исследованиям, не проявил достаточной активности при лечении COVID-19, по данным китайских исследователей [17], и он может быть небезопасным

для людей с нарушением сердечного ритма, а также с проблемами в функции почек и печени. Тем не менее FDA и Минздрав России недавно одобрили использование гидроксихлорохина в качестве лекарственного средства для ряда пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Разработка новых препаратов против SARS-CoV-2 представляется довольно сложной задачей, требующей больших ресурсов и времени, выполнения этапов доклинических и клинических испытаний. Однако, зная особенности патогенетического механизма развития коронавирусной инфекции, можно провести анализ имеющихся лекарственных средств, которые, возможно, будут блокировать процессы развития инфекции не только на уровне взаимодействия с вирусной частицей, но и на уровне поддержания защитных механизмов организма-хозяина. Острый респираторный дистресс-синдром и повреждение легких, вызванные SARS-CoV-2, зависят от активации окислительного стресса, который запускает выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин [interleukin (IL)]-1 $\beta$ , IL-8, IL-18, IL-6, интерферон (ИФН) и фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  [18]. Нейтрофилы и макрофаги генерируют специальные окисляющие молекулы через систему NADPH для борьбы с чужеродными антигенами, но их избыточность приводит к повреждению многих нормальных клеток [19]. IL-1 $\beta$  и IL-18 вместе с каспазой-1 запускают форму гибели клеток, называемую пироптозом, который в отличие от апоптоза является провоспалительной формой [20, 21]. Например, при гриппозной инфекции пироптоз, также стимулируемый интерфероном, наблюдается на поздней стадии заболевания и вызывает гибель эпителиальных клеток [22]. Передача сигналов Toll-подобного рецептора (Toll-like receptor) TLR-4 является ключевым этапом заболевания, который контролирует степень тяжести индуцированного острого повреждения легких и продуцирование окисленных фосфолипидов, потенциально способных вызывать повреждение легких и выработку цитокинов макрофагами легких, что наблюдалось у всех протестированных пациентов на ранней стадии SARS-инфекции [23]. К сожалению, патогенез развития COVID-19 и молекулярные механизмы вирус-индуцированного острого воспаления легких остаются еще не вполне ясными. Однако, проводя аналогию с развитием заболеваний, вызываемых другими коронавирусами, очевидно, что острое воспаление всегда сопровождается выработкой большого количества провоспалительных цитокинов, повреждением и гибелью клеток легочного эпителия, что нередко приводит к летальному исходу. Учитывая отсутствие эффективной противовирусной терапии при COVID-19, поиск соединений, которые могут ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, является

актуальной задачей. Таким образом, при осуществлении поиска перспективных терапевтических препаратов важно обращать внимание на лекарственные средства и природные соединения, а также их модификации, в том числе на вещества растительного происхождения: полифенолы, терпеноиды и каротиноиды, которые обладают антиоксидантными свойствами [24]. Следует отметить, что существует ряд известных противовирусных препаратов, которые имеют ароматическую/полифенольную структуру и могут также обладать антиоксидантной активностью [25]. С древних времен растения были бесценным источником традиционных лекарств, многие из которых проверены на эффективность не одним поколением людей.

### Прогнозирование возможных ингибиторов среди антиоксидантов растительного происхождения

Поиск потенциальных ингибиторов протеазы Mpro (среди терпеноидных соединений), источником которых являются растения, с использованием методов молекулярной динамики и докинга был предпринят иранским исследователем. Обнаружено 9 перспективных веществ, среди которых наиболее высокой константой связывания обладал гингголид А из Гингко Билоба. Расчеты показали, что он способен специфически связываться с аминокислотами в активном центре вирусной Mpro и обладает ингибирующим действием [26].

В середине марта 2020 г. китайские исследователи опубликовали препринт [27], сообщавший, что, кроме клеточного рецептора ACE-2 для Sars-CoV-2, существует еще один рецептор – CD147. Доказательством являлось то, что гуманизованное антитело против CD147 значительно ингибировало проникновение вируса в клетки хозяина, взаимодействие CD147 с белком шипа вириона показало высокую степень связывания ( $1,85 \times 10^{-7}$  M). Данные были подтверждены также методом коиммунопреципитации, иммуноферментным анализом и результатами иммуноэлектронной микроскопии. Открытие новой мишени всегда открывает возможности для разработки новых специфических лекарств. Предпринятая нами проверка вероятных низкомолекулярных лигандов-ингибиторов для CD147 (исключая малодоступные) установила, что таким лигандом может быть Байкалин или Байкалеин (его агликон – без гликозидной части), являющийся флавоноидным компонентом такого многолетнего травянистого растения, как Байкальский шлемник (*Scutellaria baicalensis*), который к тому же обладает выраженной антиоксидантной активностью [28]. Ранее показано, что Байкалин оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1, ФНО- $\alpha$ ), ответственных за выработку оксида азота,

циклооксигеназы, липоксигеназы, а также хемотаксис, играющий ключевую роль в развитии воспалительных реакций (рекрутинг лейкоцитов) [29], в том числе при COVID-19.

Экстракт корня шлемника с древних времен используется в традиционной китайской медицине как омолаживающее средство, кроме того, он стимулирует работу мозга, оказывает противоопухолевое действие и улучшает работу сердечно-сосудистой системы. Важно отметить, что фенольная структура агликона Байкалина имеет некоторое сходство с молекулой ресвератрола, мощного антиоксиданта, который в свою очередь проявляет выраженную активность против инфекции Mers-CoV [30, 31]. Кроме Байкалина, шлемник содержит много других полезных антиоксидантов. Мы не исключаем, что такие соединения, как Вогонин, Ороксиллин, Необайкалеин и Хризин, могут оказывать противовирусный эффект при инфекции, вызванной Sars-CoV-2. Таким образом, экстракт *Scutellaria baicalensis* может служить неопределимым источником потенциально полезных соединений для профилактики и лечения COVID-19.

Интересно, что вскоре после выдвинутого нами данного предположения (в середине марта текущего года) появилось сообщение китайских коллег, датированное 10.04.2020 г., указывающее на то, что основным компонентом *Scutellaria baicalensis*, Байкалеин, подавляет активность SARS-CoV-2 протеазы Mpro in vitro при довольно низкой концентрации ( $IC_{50}=0,39$  мкМ). При этом активность других соединений, выделенных из иных растительных источников, оказалась заметно ниже [32]. Интересно, что еще 8 лет назад опубликована работа, в которой сходные соединения, Scutellarein и Myricetin, демонстрировали активность против SARS-коронавирусной геликазы [33, 34].

Еще одно доказательство того, что флавоноиды могут ингибировать коронавиральную инфекцию, следует из статьи, опубликованной еще до эпидемии коронавируса. Работа описывает 3-изотеафлавин-3-галлат, мощный природный антиоксидант черного чая, который способен in vitro ингибировать протеазу коронавируса SARS-CoV ( $IC_{50}=7$  мкМ). Экстракты черного чая также обладали сходной активностью [35]. Поскольку есть ряд доказательств того, что инфекция Sars-CoV-2 может передаваться через кишечный тракт [36], демонстрация такой вируснейтрализующей активности у черного чая может быть очень важна. Но нужно отметить, что степень проникновения теафлавина через кишечник в кровь является довольно низкой.

Известно, что растительный компонент, Ресвератрол, обеспечивающий защиту растений от бактерий и грибковых инфекций, является сильным антиоксидантом, противовоспалительным и противоопухолевым агентом. Оказалось, что он спо-

собен значительно тормозит развитие инфекции MERS-CoV в системе in vitro [37]. Авторы данной работы показали, что механизм ингибирования предположительно связан с улучшением сигналинга через Sirtuin 1 (гистоновая деацетилаза), репарацией ДНК, снижением уровня апоптоза и воспалительного стресса, вызванных провоспалительными цитокинами.

В другой работе, посвященной анализу возможных репрессоров генов ACE-2 и FURIN на трансгенных моделях, протестировано множество различных соединений. Показано, что такое вещество, как кверцетин, который является полифенолом из флавоноидной группы, предположительно способен блокировать связывание вируса CoV-2 с рецептором ACE2, ингибируя тем самым его проникновение в клетку [38, 39]. Ранее были проведены эксперименты, демонстрирующие также репарирующие способности Кверцетина при высоком уровне окислительного повреждения [40].

### Другие перспективные ингибиторы

Одним из перспективных ингибиторов развития COVID-19 является такое вещество, как мелатонин, который известен в качестве регулятора циркадного ритма у различных организмов, включая бактерии, простейших, растения, грибы, беспозвоночных. Кроме того, он обладает также антиоксидантной активностью, нейтрализуя свободные радикалы, модулируя как про-, так и противовоспалительный ответ [41]. Было также обнаружено, что мелатонин может быть эффективен при вирусных инфекциях в исследованиях in vitro и in vivo [42]. Его противовирусная активность была показана относительно вируса гриппа: мелатонин значительно снижал выработку ФНО- $\alpha$ , IL-6 и ИФН- $\gamma$  и одновременно повышал уровни IL-10 и трансформирующего фактора роста [transforming growth factor (TGF)]- $\beta$  [43]. При остром повреждении легких и респираторном дистресс-синдроме мелатонин улучшал клиническую картину, подавляя воспаление за счет воздействия на воспалительную систему NLRP3 (инфламмосома). Показано, что мелатонин нарушает патологический цикл, образованный цитокином IL-1 $\beta$  в сочетании с воспалительной патологией, ингибирующей активацию передачи сигналов через NF- $\kappa$ B и продукцию митохондриальных АФК [44, 45]. До сих пор нет сообщений о применении мелатонина у пациентов с COVID-19. Его применение для лечения других заболеваний показало многообещающие результаты, так как оно заметно снижало уровни циркулирующих цитокинов [46]. Показано, что мелатонин успешно ингибирует пневмонию и защищает макрофаги от пироптоза, имеет высокий профиль безопасности, что свидетельствует о том, что он может быть эффективным агентом, способным бороться с окислительным стрессом, вызванным Sars-CoV-2 [45, 46].

Еще одним перспективным агентом является декспантенол (провитамин В<sub>5</sub>), поскольку он обладает выраженной способностью ингибировать выброс нейтрофилами в бронхоальвеолярный смыв цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-6 под действием липополисахаридов. Таким образом, декспантенол может предотвращать развитие острого повреждения легких за счет своей антиоксидантной активности [47]. Следует отметить, что в недавней публикации китайских исследователей описано, что скорость репликации SARS-CoV-2 в 3–4 раза выше, чем у SARS-CoV, и антагонисты против основных медиаторов воспаления, таких как IL-6, могут быть весьма эффективны при условии избегания чрезмерного подавления врожденного иммунного ответа [48].

В ряду перспективных терапевтических агентов можно также отметить аллотропную модификацию углерода, фуллерен C<sub>60</sub>, который обладает сильными электрон-акцепторными свойствами и способен эффективно поглощать/нейтрализовать свободные радикалы. Водорастворимые производные фуллерена C<sub>60</sub> также показывают мощный антиоксидантный эффект, включая также ярко выраженные противовирусные свойства. Ряд соединений C<sub>60</sub> способны ингибировать протеазу ВИЧ, предотвращая развитие инфекции [49, 50]. Конъюгат фуллерена с углеводами снижал патогенность вируса Эбола, связывая лектин DC-SIGN на макрофагах человека [51, 52]. Водорастворимый комплекс фуллерена с N-метилпирролидоном (ВРФ) демонстрировал выраженный противовирусный эффект относительно вирусов простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типа, а также цитомегаловируса человека (HCMV) [53]. Несмотря на то что механизм действия фуллерена C<sub>60</sub> остается пока не совсем ясным, есть предположение, что эффекты фуллерена могут быть связаны с его антиоксидантной активностью и частично с его способностью непосредственно взаимодействовать с белками вируса, обуславливая вирулицидный эффект. Установлено, что C<sub>60</sub>-карбоксилатные производные также имели анти-HSV-эффект *in vitro* [54]. Фуллерен в форме нековалентного комплекса с поливинилпирролидоном известен как сильный поглотитель свободных радикалов. Он значительно ингибировал продукцию провоспалительных цитокинов, индуцированных в синовиальных фибробластах, инфильтрирующих лимфоцитах и макрофагах при моделировании артрита у крыс [55]. Снижение ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-1 под действием гидроксированного фуллерена было также показано на модели окислительного стресса *in vitro* в клетках со сверхэкспрессией рецепторов TLR2 в культуре перитонеальных макрофагов мыши [56]. Мы также показали, что на модели раневого воспаления водный раствор фуллерена C<sub>60</sub> может модулировать экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-6 [57]. Следует отметить, что ни фуллерен, ни его производные пока не были одо-

бренны для медицинского применения, но являются весьма перспективными противовоспалительными и противовирусными агентами. Испытания уже зарегистрированных противовирусных препаратов для терапии COVID-19 активно продолжаются, что, вероятно, ускорит поиск новых эффективных средств для лечения и профилактики данного заболевания.

## Заключение

В настоящее время пандемия COVID-19 еще продолжается, ею охвачены практически все страны земного шара, инфицированы уже более 6 миллионов человек, при этом эффективная схема терапии заболевания не подобрана, а его патогенез находится в стадии изучения. Окислительный стресс, индуцированный коронавирусом, приводит к значительному изменению метаболических процессов, особенно в отношении иммунной системы. Растительные полифенольные соединения, естественные эндогенные агенты (мелатонин), а также некоторые синтетические вещества (фуллерен) обладают низкой токсичностью в сочетании с высокой антиоксидантной активностью. Кроме того, практически все описанные в работе вещества зачастую являются соединениями широкого спектра действия, и важным фактом является то, что некоторые из них способны проявлять не только антиоксидантный эффект, но обладают способностью специфически связываться с ключевыми для жизненного цикла коронавируса белками. Очевидно, что система терапии должна включать препараты как ингибирующие репликацию вируса, так и направленные на подавление продукции провоспалительных цитокинов. Но если сложно подавить репликацию вируса, то необходимо как можно быстрее устранить разрушительные последствия его жизнедеятельности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X, Zheng M, Chen L, Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*, 2020; in press. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
3. Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection. Book Chapter Host Factors in Coronavirus Replication. Berlin: Springer. 2017:42. DOI: 10.1007/82\_2017\_25.
4. Medhi B, Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, Kumar S, Bhattacharyya A, Kumar H, Bansal S. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian journal of pharmacology*. 2020;52(1):56-65. DOI: 10.4103/ijp.IJP\_115\_20.
5. Qamar MT, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> and anti-COVID-19 drug

- discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.009.
6. Yoshino R, Yasuo N, Sekijima M. Identification of key interactions between SARS-CoV-2 Main Protease and inhibitor drug candidates. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12009636.
  7. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, Zhang B, Li X, Zhang L, Peng C, Duan Y, Yu J, Wang L, Yang K, Liu F, Jiang R, Yang X, You T, Liu X, Yang X, Bai F, Liu H, Liu X, Guddat LW, Xu W, Xiao G, Qin C, Shi Z, Jiang H, Rao Z, Yang H. Structure of M<sup>pro</sup> from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors *BioRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.26.964882.
  8. Chakraborti S, Srinivasan N. Drug Repurposing Approach Targeted Against Main Protease of SARS-CoV-2 Exploiting 'Neighbourhood Behaviour' in 3D Protein Structural Space and 2D Chemical Space of Small Molecules. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12057846.v1.
  9. Kumar Y, Singh H. In Silico Identification and Docking-Based Drug Repurposing Against the Main Protease of SARS-CoV-2, Causative Agent of COVID-19. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12049590.v1.
  10. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, Smoot J, Gregg AC, Daniels AD, Jervey S, Albiau D. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Central Science.* 2020;6(3):315-331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272.
  11. Li Z, Li X, Huang Y, Wu Y, Liu R, Zhou L, Lin Y, Wu D, Zhang L, Liu H, Xu X, Yu K, Zhang Y, Cui J, Zhan C, Wang X, Luo H. FEP-based screening prompts drug repositioning against COVID-19. *BioRxiv preprint.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.23.004580.
  12. Tonew M, Tonew E, Mentel R. The antiviral activity of dipyr-damole. *Acta virologica.* 1977;21(2):146-150.
  13. Thomé MP, Borde C, Larsen AK, Henriques JAP, Lenz G, Escargueil AE, Maréchal V. Dipyridamole as a new drug to prevent Epstein-Barr virus reactivation. *Antiviral Research.* 2019;172:104615. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104615.
  14. Durdagi S, Aksoydan B, Dogan B, Sahin K, Shahraki A. Screening of clinically approved and investigation drugs as potential inhibitors of COVID-19 main protease: A virtual drug repurposing study. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12032712.v1.
  15. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
  16. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combing antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet.* 2020;20(4):400-402. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
  17. Chen Jun, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zheji Univ.* 2020;49(2):215-219.
  18. Smits SL, Brand JMA, Lang A, Leijten LME, Jcken WF, Amerongen G, Osterhaus ADME, Andeweg AC, Haagmans BL. Distinct severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury pathways in two different nonhuman primate species. *J Virol.* 2011;85(9):4234-4245. DOI: 10.1128/JVI.02395-10.
  19. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. *Book Chapter Antioxidants.* 6 Nov 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85270.
  20. Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, Mao DP, Dors M, Sarkar A, Warren SE, Wewers MD, Ademer A. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat Immunol.* 2010;11(12):1136-1142. DOI: 10.1038/ni.1960.
  21. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN Electronic Journal.* 2020, in press. DOI: 10.2139/ssrn.3527420.
  22. Lee S, Hirohama M, Noguchi M, Nagata K, Kawaguchi A. Influenza A virus infection triggers pyroptosis and apoptosis of respiratory epithelial cells through the type I interferon signaling pathway in a mutually exclusive manner. *J Virology.* 2018;92(14):e00396-18. DOI: 10.1128/JVI.00396-18.
  23. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, Ermolaeva M, Veldhuizen R, Leung YH, Wang H, Liu H, Sun Y, Pasparakis M, Kopf M, Mech C, Bavari S, Peiris JS, Slutsky AS, Akira S, Hultqvist M, Holmdahl R, Nicholls J, Jiang C, Binder CJ, Penninger JM. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008;133:235-249. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
  24. Baunthiyal M, Singh V, Dwivedi S. Insights of antioxidants as molecules for drug discovery. *Int J Pharm.* 2017;13:874-889. DOI: 10.3923/ijp.2017.874.889.
  25. Bendary E, Francis RR, Ali HMG, Sarwat MI, Hady SE. Antioxidant and structure-activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds. *Ann Agric Sci.* 2013;58(2):173-181. DOI: 10.1016/j.aos.2013.07.002.
  26. Shaghghi N. Molecular docking study of novel COVID-19 protease with low risk terpenoid compounds of plants. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11935722.v1.
  27. Wang K, Chen W, Zhou Y, Lian J, Zhang Z, Du P, Gong L, Zhang Y, Cui H, Geng J, Wang B, Sun X, Wang C, Yang X, Lin P, Deng Y, Wei D, Yang X, Zhu Y, Zhang K, Zheng Z, Miao J, Guo T, Shi Y, Zhang J, Fu L, Wang Q, Bian H, Zhu P, Chen Z. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv preprint.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
  28. Zhang X, Tang X, Liu H, Li L, Hou Q, Gao J. Autophagy induced by baicalin involves downregulation of CD147 in SMMC-7721 cells in vitro. *Onc Rep.* 2012;27:1128-1134. DOI: 10.3892/or.2011.1599.
  29. Tang Y, Zhou F, Luo Z, Li X, Yan H, Wang M, Huang F, Yue S. Multiple therapeutic effects of adjunctive baicalin therapy in experimental bacterial meningitis. *Inflammation.* 2010;33(3):180-188. DOI: 10.1007/s10753-009-9172-9.
  30. Lin S, Ho C, Chuo W, Li S, Wang TT, Lin C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infectious Diseases.* 2017;17(1). DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8.
  31. Zhu J, Wang J, Sheng Y, Zou Y, Bo L, Wang F, Lou J, Fan X, Bao R, Wu Y, Chen F, Deng X, Li J. Baicalin Improves Survival in a Murine Model of Polymicrobial Sepsis via Suppressing Inflammatory Response and Lymphocyte Apoptosis. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e35523. DOI: 10.1371/journal.pone.0035523.
  32. Liu H, Ye F, Sun Q, Liang H, Li C, Lu R, Huang B, Tan W, Lai L. Scutellaria baicalensis extract and baicalin inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. *BioRxiv preprint.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.035824.
  33. Yu M, Lee J, Lee JM, Kim Y, Chin Y, Jee J, Keum Y, Jeong Y. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(12):4049-4054. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081.
  34. Keum Y, Jeong Y. Development of chemical inhibitors of the SARS coronavirus: Viral helicase as a potential target. *Biochemical Pharmacology.* 2012;84(10):1351-1358. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.012.
  35. Chen C, Lin CPC, Huang K, Chen W, Hsieh H, Liang P, Hsu JTA. Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3,3'-digallate (TF3). *Evidence-Based Compl Alter Med.* 2005;2(2):209-215. DOI: 10.1093/ecam/neh081.
  36. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):335-337. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
  37. Lin S, Ho C, Chuo W, Li S, Wang TT, Lin C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):144. DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8.
  38. Glinsky G. Harnessing powers of genomics to build molecular maps of coronavirus targets in human cells: a guide for existing drug repurposing and experimental studies identifying candidate therapeutics to mitigate the pandemic COVID-19. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12052512.

39. Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, Zhang H, Luo H, Zhu L, Jiang P, Chen L, Shen Y, Luo M, Zuo G, Hu J, Duan D, Nie Y, Shi X, Wang W, Han Y, Li T, Liu Y, Ding M, Deng H, Xu X. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol*. 2004;78:11334-11339. DOI: 10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004.
40. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharm*. 2008;585(2-3):325-337. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.03.008.
41. Yu G, Kubota H, Okita M, Maeda T. The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS-stimulated bovine mammary epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178525. DOI: 10.1371/journal.pone.0178525.
42. Silvestri M, Rossi GA. Melatonin: its possible role in the management of viral infections—a brief review. *Ital J Pediatrics*. 2013;39(1):61. DOI: 10.1186/1824-7288-39-61.
43. Huang S, Liao C, Chen S, Shi L, Lin L, Chen Y, Cheng C, Sytwu H, Shang S, Lin G. Melatonin possesses an anti-influenza potential through its immune modulatory effect. *J Funct Foods*. 2019;58:189-198. DOI: 10.1016/j.jff.2019.04.062.
44. Chen F, Jiang G, Liu H, Li Z, Pei Y, Wang H, Pan H, Cui H, Long J, Wang J, Zheng Z. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop. *Bone Res*. 2020;8(1):10. DOI: 10.1038/s41413-020-0087-2.
45. Favero G, Franceschetti L, Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. *Int J Endocrin*. 2017;2017:1835195. DOI: 10.1155/2017/1835195.
46. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
47. Li-Mei W, Jie T, Shan-He W, Dong-Mei M, Peng-Jiu Y. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of dexpanthenol on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice. *Inflammation*. 2016;39(5):1757-1763. DOI: 10.1007/s10753-016-0410-7.
48. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, Shuai H, Yang D, Hu B, Huang X, Zhang X, Cai JP, Zhou J, Yuan S, Kok KH, To KK, Chan IH, Zhang AJ, Sit KY, Au WK, Yuen KY. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020, Apr 9;ciaa410. DOI: 10.1093/cid/ciaa410.
49. Friedman S, DeCamp D, Sijbesma R, Srdanov G, Wudl F, Kenyon G. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification. *Journal of the American Chemical Society*. 1993;115(15):6506-6509. DOI: 10.1021/ja00068a005.
50. Marchesan S, Da Ros T, Spalluto G, Balzarini J, Prato M. Anti-HIV properties of cationic fullerene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005;15(15):3615-3618. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.05.069.
51. Muñoz A, Sigwalt D, Illescas BM, Luczkowiak J, Rodríguez-Pérez L, Nierengarten I, Holler M, Remy JS, Buffet K, Vincent SP, Rojo J, Delgado R, Nierengarten JF, Martín N. Synthesis of giant globular multivalent glycofullerenes as potent inhibitors in a model of Ebola virus infection. *Nature chemistry*. 2016;8(1):50-57. DOI: 10.1038/NCHEM.2387.
52. Nierengarten I, Nierengarten JF. Fullerene sugar balls: a new class of biologically active fullerene derivatives. *Chemistry – An Asian Journal*. 2014;9(6):1436-1444. DOI: 10.1002/asia.201400133.
53. Klimova R, Andreev S, Momotyuk E, Demidova N, Fedorova N, Chernoryzh Y, Yurlov K, Turetskiy E, Baraboshkina E, Shershakova N, Simonov R, Kusch A, Khaitov M, Gintsburg A. Aqueous fullerene C60 solution suppresses herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*. 2020;28(6):487-499. DOI: 10.1080/1536383X.2019.1706495.
54. Kornev AB, Khakina EA, Troyanov SI, Kusch AA, Peregudov A, Vasilchenko A, Deryabin DG, Martynenko VM, Troshin PA. Facile preparation of amine and amino acid adducts of [60] fullerene using chlorofullerene C60Cl6 as a precursor. *Chemical Communications*. 2012;48(44):5461-5463. DOI: 10.1039/c2cc00071g.
55. Yudoh K. Water-soluble fullerene (C60) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:217-225. DOI: 10.2147/ijn.s7653.
56. Wakimoto T, Uchida K, Mimura K, Kanagawa T, Mehandjiev TR, Aoshima H, Kokubo K, Mitsuda N, Yoshioka Y, Tsutsumi Y, Kimura T, Yanagihara I. Hydroxylated fullerene: a potential antiinflammatory and antioxidant agent for preventing mouse preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):708.e1-708.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.017.
57. Shershakova N, Bashkatova E, Purgina D, Makarova E, Andreev S, Khaitov M. Wound healing and anti-inflammatory effects of aqueous fullerene C60 dispersion. *Allergy*. 2016;71(S102):315.

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

**Андреев Сергей Михайлович**, кандидат химических наук, заведующий лабораторией пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: sm.andreev@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

**Шершакова Надежда Николаевна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6444-6499

**Кожихова Ксения Вадимовна**, кандидат химических наук, и.о. научного сотрудника лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: k.v.kozhikhova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-5124-6826

**Andreev Sergey Mikhailovich**, Ph.D. (Chemistry), Head of the Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: sm.andreev@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

**Shershakova Nadezhda Nikolaevna**, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6444-6499

**Kozhikhova Ksenia Vadimovna**, PhD (Chemistry), Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: k.v.kozhikhova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-5124-6826

**Шатилов Артем Андреевич**, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: Aa.shatilov@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0002-4675-8074

**Тимофеева Анастасия Витальевна**, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0003-3780-2878

**Турецкий Евгений Александрович**, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: EA.Turetskiy@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0002-6822-3409

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: D624254@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1878-4467

**Хайтов Муса Рахимович**, член-корреспондент, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0001-7651-8920

**Shatilov Artyom Andreyevich**, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: Aa.shatilov@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0002-4675-8074

**Timofeeva Anastasia Vitalevna**, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0003-3780-2878

**Turetskiy Evgeny Aleksandrovich**, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: EA.Turetskiy@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0002-6822-3409

**Kudlay Dmitry Anatolyevich**, Doctor of Medical Science (DMSc), Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

Email: D624254@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1878-4467

**Khaitov Musa Rakhimovich**, Corresponding Member, Director of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

ORCID ID: 0000-0001-7651-8920

#### Благодарности

Мы благодарны Татьяне Аржановой за ценные комментарии при подготовке данной рукописи.

#### Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, М.Р. Хайтов.
- Написание текста – С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова.
- Редактирование – А.А. Шатилов, А.С. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай

#### 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.

#### Источник финансирования

Обзор написан в порядке плановой НИР без грантовых источников финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

## Promising compounds from natural sources against COVID-19

S.M. Andreev, N.N. Shershakova, K.V. Kozhikhova, A.A. Shatilov, A.V. Timofeeva, E.A. Turetskiy, D.A. Kudlay, M.R. Khaitov

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Department of Molecular immunology; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

**ABSTRACT.** The epidemic associated with the new Sars-CoV-2 coronavirus has affected almost all countries of the world and no reliable treatment for this infection exists yet. Many laboratories in the world are currently conducting intensive experimental and theoretical/in silico studies to find effective drugs specific for this disease (COVID-19), but unfortunately, it may take a long time before new drugs appear in the clinical practice. One of the currently widely accepted approaches for finding active compounds is based on the possibility of using existing drugs approved by government medical organizations (as the FDA). Their choice is based on screening, based on the use of computer models that evaluate the specific binding (energy minimization) of such drugs to target molecules that are important for the life cycle. Thus, a few well-known antiviral drugs against HIV, hepatitis C and others selected on this basis exerted an antiviral effect in vitro, but their real effectiveness was far from expected. It should be emphasized that the severe clinical manifestation of the disease is an acute respiratory distress syndrome, mediated by oxidative stress and an aggressive immune attack on its own cells. In this regard, the use of compounds with high antioxidant activity could have advantages both prophylactically and medically. There is a huge range of natural compounds, including official and traditional medicine, which represent valuable unlimited potential for COVID-19 therapy, the advantage of such compounds in their low toxicity. In this review, we tried to focus on the clinical and pharmacological properties of natural substances, mainly flavonoids, which can become promising drugs for the treatment and prevention of COVID-19. The review includes information on possible virus targets and antiviral drugs. Much attention is paid to the question of inhibition of viral activity. Based on published data, including structural features of various compounds, a prediction is made about the prospects of using these compounds as inhibitors of viral activity, as well as anti-inflammatory drugs for the treatment of COVID-19. An important step in the analysis of compounds was the study of the possibility of their interaction with cellular targets of the virus, as well as the ability to bind to the proteins of the Sars-CoV-2 virus itself.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral drugs, flavonoids, treatment, antioxidants

**For citation:** S.M. Andreev, N.N. Shershakova, K.V. Kozhikhova, A.A. Shatilov, A.V. Timofeeva, E.A. Turetskiy, D.A. Kudlay, M.R. Khaitov. Promising compounds from natural sources against COVID-19. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):18-25. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

## Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19

С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова, А.А. Шатилов, А.В. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай, М.Р. Хаитов

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

**РЕЗЮМЕ.** Эпидемия, связанная с новым коронавирусом Sars-CoV-2, поразила практически все страны земного шара, и надежных лечебных средств от этой инфекции пока не существует. Многие лаборатории в мире в настоящее время ведут интенсивные экспериментальные и теоретические исследования с целью поиска эффективных препаратов, специфичных для этого заболевания (COVID-19), но, к сожалению, может потребоваться много времени, прежде чем новые лекарства появятся в клинической практике. Один из самых популярных подходов основан на возможности использования для лечения существующих препаратов, одобренных правительственными медицинскими организациями. Их выбор основан на скрининге, в основе которого лежит использование компьютерных моделей, оценивающих специфическое связывание (минимизация энергии связывания) таких препаратов с молекулами-мишенями, важных для жизненного цикла. Так, ряд известных противовирусных препаратов против ВИЧ, гепатита С, выбранных подобным образом, оказывали противовирусный эффект in

### For correspondence

Andreev Sergey M.,  
Ph.D. (Chemistry), Head of the Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.  
E-mail: [sm.andreev@nrcii.ru](mailto:sm.andreev@nrcii.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

in vitro, но их клиническая эффективность была невысокой. Следует подчеркнуть, что тяжелая форма клинического проявления заболевания представляет собой острый респираторный дистресс-синдром, опосредованный окислительным стрессом и агрессивной иммунной атакой на собственные клетки. В этой связи применение соединений с высокой антиоксидантной активностью может иметь преимущества как в профилактическом, так и в лечебном плане. Существует огромный спектр природных соединений, включая препараты официальной и традиционной медицины, которые представляют неограниченный потенциал, в том числе для терапии вирусных заболеваний. Основным преимуществом подобных соединений является их низкая токсичность. В данном обзоре мы постарались сделать акцент на клинические и фармакологические свойства природных веществ, преимущественно флавоноидов, которые могут стать перспективными препаратами для лечения и профилактики COVID-19. В обзор включена информация о возможных мишенях вируса и противовирусных препаратах. Большое внимание уделено вопросу ингибирования вирусной активности. На основе литературных данных, в том числе о структурных особенностях различных соединений, сделан прогноз о перспективности использования данных соединений в качестве ингибиторов вирусной активности, а также в качестве противовоспалительных средств для терапии COVID-19. Важным этапом при анализе соединений было изучение возможности их взаимодействия с клеточными мишенями вируса, а также способности связывания с белками самого вируса Sars-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусные препараты, флавоноиды, лечение, антиоксиданты

**Для цитирования:** С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова, А.А. Шатилов, А.В. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай, М.Р. Хаитов. Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):18-25. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

## Introduction

Due to the epidemic that has covered almost the entire globe, many laboratories in the world are currently conducting intensive experimental and theoretical studies to try to find effective drugs specific to COVID-19. Since much is already known about the life cycle of the virus, the structure of the virion (Sars-CoV-2), cellular receptors and the mechanism of its entry into the cell, attempts are made experimental and theoretical (in silico) to calculate possible active drugs from existing ones approved by state medical organizations (such as FDA).

## Suitable targets and possible known drugs for blocking SARS-CoV-2 infection

The enveloped SARS-CoV-2 virions (60–160 nm) contain single positive-stranded RNA and 4 structural proteins: S (spike), E (envelope), M (membrane) and N (nucleocapsid) where the S glycoprotein responsible for the virus/host cell binding and fusion [1]. This virus enters the cell using in the main the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) localized to the cell surface. The ACE-2 is expressed on the cells of various organs, heart, kidneys, blood vessels, and most importantly, on lung epithelial cells. The host proteases furin activates S protein by priming it for two subunits S1 and S2 since without this process the binding affinity would be low. This feature distinguishes the Sars-CoV-2 from other similar coronaviruses, Sars-CoV and Sers-CoV [1]. The S1 subunit comprises a receptor-binding domain (RBD) that has only a 40% amino acid identity with other SARS-CoVs, while S2 subunit is responsible for the fusion between the viral and cellular membranes. RBD of SARS-CoV-2 possesses about 10–20 times higher receptor binding affinity than that of SARS-CoV S protein [2]. It is likely that this may play a role in the re-

ported higher permeability and contagiousness of SARS-CoV-2. The viral RNA (genome about 30 kb) encodes non-structural proteins the most important of which is main chymotrypsin-like protease ( $M^{pro}$ ; 3CL<sup>pro</sup>, nsp5), papain-like protease ( $PL^{pro}$ , nsp3), helicase and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). The proteases  $M^{pro}$  and  $PL^{pro}$  are to process the viral polyprotein into functional units necessary for virus replication and packaging [3, 4]. Considerable interest is now attracted to the  $M^{pro}$  protease whose structure is relatively conservative [5] and to the ACE-2 as a main receptor.

Currently, researchers focus on the search and selection of inhibitors that can block the entry of the virus into the cell and enzymes that are important for the life cycle of the virus. First, the choice for patient treatment is made in favor of the FDA-approved drugs. They include numerous antiviral drugs, antibiotics and other compounds, the potential affinity of which is evaluated by computer simulations (docking and molecular dynamics) due to the lack of available experimental models. Among these selected drugs are IFN analogues, Lopinavir, Ritonavir, Simeprevir, Paritaprevir, Favipiravir, Remdesivir, Hydroxychloroquine, Azitromycin and others, with many of them being used to treat AIDS [6–9]. However, their actual activity against COVID-19 is being evaluated in clinical trials now [10]. In a recent work, comparative computational study of 2500 small molecules in the FDA-approved drug database using a rapid analytical protocol to find potential inhibitors of  $M^{pro}$  was carried out. As a result, 15 perspective compounds were identified with considerable activity, and among them Dipyridamole had the highest score [11]. Furthermore, the experiments on its binding to recombinant  $M^{pro}$  (technique based on Biacore sensorics) showed a high binding affinity. In addition, as proven experimentally, the drug reduced the inflammation caused by the SARS-CoV-19 mediated through a NF- $\kappa$ B

signaling mechanism. Clinical trials (1<sup>st</sup> round, 31 patients with COVID-19) demonstrated significant clinical results [11]. Dipyridamole is a coronary vasodilator, but it was found to inhibit virus-induced cytopathic effect against a broad-spectrum of virus families [12, 13].

Iranian researchers screened 6654 compounds by molecular docking in a test for their binding to viral protease (binding threshold  $< -7.7$  kcal/mol). The selection was further narrowed down by excluding the compounds that had strong side effects and were not easily available in the market. As a result, the drug with aromatic resonance structure, Cinanserin, was selected as a substance with the best affinity [14]. Baricitinib, Fedratinib, and Ruxolitinib are potent and selective JAK inhibitors approved for treatment of rheumatoid arthritis and myelofibrosis. All three are powerful anti-inflammation drugs that, as JAK–STAT signaling inhibitors, are likely to be effective against the negative effects of the elevated levels of cytokines (including interferon- $\gamma$ ) typically observed in the patients with Covid-19. Although these three drugs have similar JAK inhibitor potencies, Baricitinib seems to be the best choice, especially considering the possibility of oral administration (only once a day) and an acceptable side-effects profile. The most significant side-effect of Baricitinib observed during long-term clinical trial programs was only small infections of the upper respiratory tract, but the incidence of serious infections were rare, and in the case of using baricitinib for patients with Covid-19 there would be no serious complications [15, 16].

However, many of the drugs mentioned here have undesirable side effects and must be used with caution only for hospital care in case of clinical trials, while their activity against this virus remains uncertain. For example, drug Hydroxychloroquine used to treat systemic lupus erythematosus and certain types of malaria became widely known several weeks ago thanks to a study by French scientists as an anti-Covid-19 drug, did not show strong activity according to Chinese clinicians [17], and the drug can be unsafe for people with cardiac arrhythmias and kidney or liver problems. Although the FDA and the Ministry of Health of Russia recently improved the use of hydroxychloroquine as a drug for certain people who are hospitalized with COVID-19 (Hydroxychloroquine.Wikipedia).

Development of SARS-CoV-2-specific drug seems to be quite a complicated task requiring a lot of effort and time for all stages of the preclinical and clinical trials. On the other hand, knowing the specific features of the pathological mechanism of the coronavirus, we can try to use drugs for treatment that can block processes not at the virus level, but rather at the level of the host organism. Acute respiratory distress syndrome and lung damage caused by SARS-CoV-19 apparently depend on the activation of oxidative stress which triggers the production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-18, IL-6, IFN and TNF- $\alpha$  [18]. Neutrophils and macrophages generate special oxidizing molecules

through the NADPH system to destroy foreign elements, but their redundancy results in damage of many normal cells [19]. The IL-1 $\beta$  and IL-18 together with caspase-1 trigger a form of cell death called pyroptosis which in contrast to apoptosis is proinflammatory [20, 21]. With influenza infection, pyroptosis also promoted by IFN is observed in the late stage of disease-causing death of epithelial cells [22]. A TLR4 signaling is a key disease pathway that controls the severity of induced acute lung injury, and production of oxidized phospholipids that may potentially induce lung injury and cytokine production by lung macrophages were observed in all tested SARS-infected human patients [23]. Unfortunately, the pathogenesis mechanism of COVID-19 and molecular processes of virus-induced acute lung injury remain unclear. But it is obvious, based on the analogy with older coronaviruses, that acute inflammation is always accompanied by mass production of pro-inflammatory cytokines, damage and death of pulmonary epithelial cells, which in severe cases leads to lethal outcome. Given the lack of real antiviral drugs against Sars-CoV-2, the identification of compounds that can inhibit the production of pro-inflammatory cytokines is highly desirable. In this regard, it makes sense to pay attention to known relatively non-toxic drugs and natural substances and their modifications, to substances of plant origin: polyphenols, terpenoids and carotenoids [24]. It should also be noted that some known antiviral drugs have aromatic/polyphenol structure and could also possess antioxidant activity [25]. Since ancient times, plants have been an invaluable source of traditional medicines and many of them have been tested for effectiveness by many generations of people.

### Promising compounds from natural sources

The search for potential protease ( $M^{pro}$ ) inhibitors from plants among terpenoid compounds using a docking model and molecular dynamics was undertaken by the Iranian researcher. As a result, 9 perspective substances from different plant sources were revealed and among them the Ginkgolide A from the tree *Ginkgo biloba* had a high score since calculations suggest that it can form specific bonds with the amino acids in the active center of  $M^{pro}$  [26].

In mid-March 2020, Chinese researchers published a preprint [27] about the discovery of another specific receptor, CD147, in addition to ACE-2. The anti-CD147 humanized antibody significantly inhibited the penetration of the virus into host cells, and verification of the interaction between CD147 and the virion spike protein showed high binding affinity ( $1.85 \times 10^{-7}$  M). Data on co-immunoprecipitation, ELISA and immune-electronic microscopy also confirmed this fact. The discovery of new targets provides opportunities for the development of new specific drugs. The literature search for possible low molecular weight inhibitor ligands for CD147 undertaken by us (excluding exotic and unavailable ones) revealed natural compound with antioxidant activity:

baicalin, flavonoid component of the plant *Scutellaria baicalensis* [28]. Interestingly, it was shown earlier that Baicalin has an anti-inflammatory effect due to the suppression of the pro-inflammatory genes responsible for the production of nitric oxide, cyclooxygenase, lipooxygenase, cytokines production including IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  and also the monocyte chemotactic protein playing a critical role in inflammatory reactions (regulating leukocyte recruitment) [29]. The root extract is used in the traditional Chinese medicine as an anti-aging agent; moreover, baicalin stimulates brain performance, exhibits antitumor effects and improves cardiac activity. This property can be attributed to the phenolic moiety of baicalin, aglycon, bearing some similarities to the resveratrol molecule (see below), potent antioxidant which in turn showed pronounced activity against MERS-CoV infection [30, 31]. In addition to baicalin, *S. baicalensis* contains many other useful antioxidants. We do not exclude that such compounds as Vogonin, Oroxin, Neobaikalein and Chrysin may have a protective effect in case of SARS-CoV-2 infection. Thus, *Scutellaria baicalensis* extract, in our opinion, can be a valuable source of potentially useful compounds for the prevention and treatment of COVID-19.

Surprisingly, after these lines were written, a preprint was published (April 10) by Chinese authors indicating that the main component of *Scutellaria baicalensis*, baicalin, strongly inhibits the activity of SARS-CoV-2 Mpro in vitro, with  $IC_{50} = 0.39 \mu M$ . In addition, four others active compounds from various herbs were also described but their activity was slightly lower. The extract of *S. baicalensis* was also effective against SARS-CoV-2 infection [32]. It should be noted that 8 years ago the papers were published where similar compounds, Scutellarin and Myricetin, demonstrated activity against SARS-CoV-1 coronavirus helicase [33, 34]. It is possible that various other flavonoid compounds of *S. baicalensis* may have protective properties against SARS-CoV-2 infection.

Further evidence that flavonoids can inhibit coronavirus infection follows from an article published before the onset of Covid-19 epidemic. 3-isothaflavin-3-gallate (TF), a potent natural antioxidant of black tea, was found to inhibit in vitro the SARS-CoV-1 protease 3CL<sup>Pro</sup> ( $IC_{50} = 7 \mu M$ ); black tea extracts also had similar activity [35]. Since there is some evidence that SARS-CoV-2 infection can be initiated and transmitted through the intestinal tract, demonstration of the virus-neutralizing activity of black tea TF can be very important [36]. But it should also be noted that the degree of penetration of TF through the intestines into the bloodstream is quite low.

Resveratrol is a well-known antioxidant, and also anti-inflammatory and antitumor agent that protects plants from bacterial and fungal infections. Resveratrol testing for antiviral activity against MERS-CoV infection (in vitro) demonstrated significant effectiveness. The authors indicated that inhibition could be attributed to enhancing the signaling through Sirtuin 1 (histone

deacetylase), DNA repair, and a decrease in apoptosis and inflammatory reactions caused by pro-inflammatory cytokines [37]. In other work, when analyzing possible repressors of ACE2 and FURIN genes whose translation products help the virus enter the cell, promising compounds from a set of existing drugs were identified and tested on transgenic models. The leading compound was Quercetin, a polyphenol from the flavonoid group found mainly in red-colored plants, especially in red onion. Quercetin appears to directly interfere with the binding of the SARS-CoV-2 virus to human ACE2 thereby inhibiting the penetration of the virus into cells [38, 39]. Earlier experiments demonstrated anti-inflammatory properties of Quercetin at a high level of oxidative damage [40].

### Other promising compounds

Melatonin was discovered as a regulator of the circadian rhythm in various organisms including bacteria, protozoa, plants, fungi, invertebrates, and at the same time its most important function is antioxidant and free radical scavenging activities associated with modulation of both pro- and anti-inflammatory cytokines [41]. Due to these features' melatonin has also been found to be effective against viral infections in a variety of experimental animal and in vitro studies [42]. Its protective role was shown against influenza: melatonin significantly reduces production of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IFN- $\gamma$  and at the same time increases the levels of IL-10 and TGF- $\beta$  [43].

In acute lung injury and respiratory distress syndrome, Melatonin alleviates symptoms by suppressing inflammation through the effect on the NLRP3 inflammasome. Melatonin disrupts the pathological cycle formed by the cytokine IL-1 $\beta$  coupled with the inflammasome inhibiting the activation of signaling via NF- $\kappa B$  and mitochondrial ROS production [44, 45]. Although obviously there are still no reports on the use of Melatonin in patients with COVID-19, its use for the treatment of other diseases has shown promising results, as it markedly reduced the levels of circulating cytokines [46]. Melatonin has been shown to successfully inhibit pneumonia and protect macrophages from pyroptosis, has a high safety profile which suggests that it can be an effective suppressor of COVID-19 mediated oxidative damage [45, 46].

Another promising agent is Dexpanthenol (provitamin of B<sub>5</sub>) taking into consideration its marked inhibition ability of the LPS-induced neutrophils influx, protein leakage, and release of TNF- $\alpha$  and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid and thus it can protect from acute lung injury due to its antioxidative activity [47]. In the recent publication, Chinese researchers reported that the rate of SARS-CoV-2 replication is 3–4 times higher than that of SARS-CoV, and recommended the use of antagonists against major inflammatory mediators, such as IL-6, along with effective antiviral agents, but avoid excessive suppression of the innate immune response [48].

Out of newly developed structures, fullerene carbon allotropes with strong electron withdrawing ability de-

spite synthetic origin have been also detected in nature. Fullerene C60 derivatives have shown prominent antiviral properties in different studies. Water-soluble fullerene derivatives are known to inhibit HIV protease, preventing virus from reproducing [49, 50]. Fullerene carbohydrate derivatives can affect Ebola virus pathogenicity by binding DC-SIGN lectin of human macrophages [51, 52]. Previously, we found that the aqueous solution of C60/N-methylpyrrolidone complex (ASF) has antiviral activity in vitro and in vivo against herpes simplex virus (HSV-1) and human cytomegalovirus (HCMV) [53]. Although the mechanism is not well understood, the effects of fullerene may be associated with its antioxidant activity and partially with its direct virucidal effect. Furthermore, both native and amino-acid modified fullerenes have demonstrated antiviral effect for HSV 1 and 2, most likely by inhibiting cell lipid chain oxidation, required for viral penetration through cell membrane [54]. The water-soluble fullerene C60 in form of non-covalent complex with polyvinylpyrrolidone is known as a free radical scavenger. It significantly inhibited the production of proinflammatory cytokines induced by TNF- $\alpha$  in synovial fibroblasts, infiltrating lymphocytes, and macrophages in the rat model of arthritis [55]. The decrease in TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 under the action of hydroxylated fullerene was also shown in an in vitro model of oxidative stress in cells with overexpression of TLR2 receptors in mouse peritoneal macrophage culture [56]. Moreover, ASF could modulate the expression of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 that was shown in a wound model of inflammation [57]. While neither fullerene, nor its derivatives have been approved for medical use, the trials for currently registered antiviral drugs in COVID-19 therapy are still underway, this is likely to boost the search for new antiviral therapeutics.

## Conclusion

Summing up, we want to note that natural antioxidants, and not only natural ones, can be considered as promising antiviral agents. The Sars-CoV-2-induced oxidative stress leads to significant interference with metabolic processes, especially with respect to the immune system. And probably, we do not yet know the full picture of these changes. Plant polyphenolic compounds, natural endogenous compounds (melatonin), and some synthetic substances (fullerene) have low toxicity combined with high antioxidant activity. Moreover, they are all substances with a wide spectrum of action, and the most important fact is that some of them are able to exhibit not only an antioxidant effect, but also specifically bind to important proteins involved in the life cycle of a virus. Thus, it is obvious that a therapy system including both inhibition of virus replication and suppression of proinflammatory cytokine production is highly desirable. If it is impossible to destroy the virus, then it is necessary to eliminate its destructive consequences.

## REFERENCES

1. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X, Zheng M, Chen L, Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; in press. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
3. Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection*. Book Chapter Host Factors in Coronavirus Replication. Berlin: Springer. 2017:42. DOI: 10.1007/82\_2017\_25.
4. Medhi B, Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, Kumar S, Bhattacharyya A, Kumar H, Bansal S. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian journal of pharmacology*. 2020;52(1):56-65. DOI: 10.4103/ijp.IJP\_115\_20.
5. Qamar MT, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal*. 2020; in press. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.009.
6. Yoshino R, Yasuo N, Sekijima M. Identification of key interactions between SARS-CoV-2 Main Protease and inhibitor drug candidates. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12009636.
7. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, Zhang B, Li X, Zhang L, Peng C, Duan Y, Yu J, Wang L, Yang K, Liu F, Ji J, Yang X, You T, Liu X, Yang X, Bai F, Liu H, Liu X, Guddat LW, Xu W, Xiao G, Qin C, Shi Z, Jiang H, Rao Z, Yang H. Structure of M<sup>pro</sup> from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors *BioRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.26.964882.
8. Chakraborti S, Srinivasan N. Drug Repurposing Approach Targeted Against Main Protease of SARS-CoV-2 Exploiting 'Neighbourhood Behaviour' in 3D Protein Structural Space and 2D Chemical Space of Small Molecules. *ChemRxiv Preprint*, 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12057846.v1.
9. Kumar Y, Singh H. In Silico Identification and Docking-Based Drug Repurposing Against the Main Protease of SARS-CoV-2, Causative Agent of COVID-19. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12049590.v1.
10. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, Smoot J, Gregg AC, Daniels AD, Jervy S, Albaiu D. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Central Science*, 2020;6(3):315-331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272.
11. Li Z, Li X, Huang Y, Wu Y, Liu R, Zhou L, Lin Y, Wu D, Zhang L, Liu H, Xu X, Yu K, Zhang Y, Cui J, Zhan C, Wang X, Luo H. FEP-based screening prompts drug repositioning against COVID-19. *BioRxiv preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.23.004580.
12. Tonew M, Tonew E, Mentel R. The antiviral activity of dipyridamole. *Acta virologica*. 1977;21(2):146-150.
13. Thomé MP, Borde C, Larsen AK, Henriksen JAP, Lenz G, Escargueil AE, Maréchal V. Dipyridamole as a new drug to prevent Epstein-Barr virus reactivation. *Antiviral Research*. 2019;172:104615. DOI: 1016/j.antiviral.2019.104615.
14. Durdagi S, Aksoydan B, Dogan B, Sahin K, Shahraiki A. Screening of clinically approved and investigation drugs as potential inhibitors of COVID-19 main protease: A virtual drug repurposing study. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12032712.v1.
15. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
16. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet*. 2020;20(4):400-402. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
17. Chen Jun, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ*. 2020 49(2):215-219.
18. Smits SL, Brand JMA, Lang A, Leijten LME, Jcken WF, Amerongen G, Osterhaus ADME, Andeweg AC, Haagmans BL. Distinct severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury pathways in two different nonhuman primate species. *J Virol*. 2011;85(9):4234-4245. DOI: 10.1128/JVI.02395-10.
19. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. Book Chapter Antioxidants, 6 Nov 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85270.

20. Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, Mao DP, Dors M, Sarkar A, Warren SE, Wewers MD, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat Immunol.* 2010;11(12):1136-1142. DOI: 10.1038/ni.1960.
21. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. SSRN Electronic Journal, 2020, in press. DOI: 10.2139/ssrn.3527420.
22. Lee S, Hirohama M, Noguchi M, Nagata K, Kawaguchi A. Influenza A virus infection triggers pyroptosis and apoptosis of respiratory epithelial cells through the type I interferon signaling pathway in a mutually exclusive manner. *J Virology.* 2018;92(14):e00396-18. DOI: 10.1128/JVI.00396-18.
23. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, Ermolaeva M, Veldhuizen R, Leung YH, Wang H, Liu H, Sun Y, Pasparakis M, Kopf M, Mech C, Bavari S, Peiris JS, Slutsky AS, Akira S, Hultqvist M, Holmdahl R, Nicholls J, Jiang C, Binder CJ, Penninger JM. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008;133:235-249. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
24. Baunthiyal M, Singh V, Dwivedi S. Insights of antioxidants as molecules for drug discovery. *Int J Pharm.* 2017;13:874-889. DOI: 10.3923/ijp.2017.874.889.
25. Bendary E, Francis RR, Ali HMG, Sarwat MI, Hady SE. Antioxidant and structure-activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds. *Ann Agric Sci.* 2013;58(2):173-181. DOI: 10.1016/j.aos.2013.07.002.
26. Shaghaghi N. Molecular docking study of novel COVID-19 protease with low risk terpenoid compounds of plants. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11935722.v1.
27. Wang K, Chen W, Zhou Y, Lian J, Zhang Z, Du P, Gong L, Zhang Y, Cui H, Geng J, Wang B, Sun X, Wang C, Yang X, Lin P, Deng Y, Wei D, Yang X, Zhu Y, Zhang K, Zheng Z, Miao J, Guo T, Shi Y, Zhang J, Fu L, Wang Q, Bian H, Zhu P, Chen Z. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv preprint.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
28. Zhang X, Tang X, Liu H, Li L, Hou Q, Gao J. Autophagy induced by baicalin involves downregulation of CD147 in SMMC-7721 cells in vitro. *Onc Rep.* 2012;27:1128-1134. DOI: 10.3892/or.2011.1599.
29. Tang Y, Zhou F, Luo Z, Li X, Yan H, Wang M, Huang F, Yue S. Multiple therapeutic effects of adjunctive baicalin therapy in experimental bacterial meningitis. *Inflammation.* 2010;33(3):180-188. DOI: 10.1007/s10753-009-9172-9.
30. Lin S, Ho C, Chuo W, Li S, Wang TT, Lin C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infectious Diseases.* 2017;17(1). DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8.
31. Zhu J, Wang J, Sheng Y, Zou Y, Bo L, Wang F, Lou J, Fan X, Bao R, Wu Y, Chen F, Deng X, Li J. Baicalin Improves Survival in a Murine Model of Polymicrobial Sepsis via Suppressing Inflammatory Response and Lymphocyte Apoptosis. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e35523. DOI: 10.1371/journal.pone.0035523.
32. Liu H, Ye F, Sun Q, Liang H, Li C, Lu R, Huang B, Tan W, Lai L. Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. *BioRxiv preprint.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.035824.
33. Yu M, Lee J, Lee JM, Kim Y, Chin Y, Jee J, Keum Y, Jeong Y. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(12):4049-4054. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081.
34. Keum Y, Jeong Y. Development of chemical inhibitors of the SARS coronavirus: Viral helicase as a potential target. *Biochemical Pharmacology.* 2012;84(10):1351-1358. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.012.
35. Chen C, Lin CPC, Huang K, Chen W, Hsieh H, Liang P, Hsu JTA. Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3,3'-digallate (TF3). *Evidence-Based Compl Alter Med.* 2005;2(2):209-215. DOI: 10.1093/ecam/neh081.
36. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):335-337. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
37. Lin S, Ho C, Chuo W, Li S, Wang TT, Lin C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):144. DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8.
38. Glinsky G. Harnessing powers of genomics to build molecular maps of coronavirus targets in human cells: a guide for existing drug repurposing and experimental studies identifying candidate therapeutics to mitigate the pandemic COVID-19. *ChemRxiv Preprint.* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12052512.
39. Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, Zhang H, Luo H, Zhu L, Jiang P, Chen L, Shen Y, Luo M, Zuo G, Hu J, Duan D, Nie Y, Shi X, Wang W, Han Y, Li T, Liu Y, Ding M, Deng H, Xu X. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol.* 2004;78:11334-11339. DOI: 10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004.
40. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharm.* 2008;585(2-3):325-337. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.03.008.
41. Yu G, Kubota H, Okita M, Maeda T. The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS-stimulated bovine mammary epithelial cells. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178525. DOI: 10.1371/journal.pone.0178525.
42. Silvestri M, Rossi GA. Melatonin: its possible role in the management of viral infections—a brief review. *Ital J Pediatrics.* 2013;39(1):61. DOI: 10.1186/1824-7288-39-61.
43. Huang S, Liao C, Chen S, Shi L, Lin L, Chen Y, Cheng C, Sytwu H, Shang S, Lin G. Melatonin possesses an anti-influenza potential through its immune modulatory effect. *J Funct Foods.* 2019;58:189-198. DOI: 10.1016/j.jff.2019.04.062.
44. Chen F, Jiang G, Liu H, Li Z, Pei Y, Wang H, Pan H, Cui H, Long J, Wang J, Zheng Z. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop. *Bone Res.* 2020;8(1):10. DOI: 10.1038/s41413-020-0087-2.
45. Favero G, Franceschetti L, Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. *Int J Endocrin.* 2017;2017:1835195. DOI: 10.1155/2017/1835195.
46. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
47. Li-Mei W, Jie T, Shan-He W, Dong-Mei M, Peng-Jiu Y. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of dexpanthenol on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice. *Inflammation.* 2016;39(5):1757-1763. DOI: 10.1007/s10753-016-0410-7.
48. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, Shuai H, Yang D, Hu B, Huang X, Zhang X, Cai JP, Zhou J, Yuan S, Kok KH, To KK, Chan IH, Zhang AJ, Sit KY, Au WK, Yuen KY. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020, Apr 9:ciaa410. DOI: 10.1093/cid/ciaa410.
49. Friedman S, DeCamp D, Sijbesma R, Srdanov G, Wudl F, Kenyon G. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification. *Journal of the American Chemical Society.* 1993;115(15):6506-6509. DOI: 10.1021/ja00068a005.
50. Marchesan S, Da Ros T, Spalluto G, Balzarini J, Prato M. Anti-HIV properties of cationic fullerene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2005;15(15):3615-3618. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.05.069.
51. Muñoz A, Sigwalt D, Illescas BM, Luczkowiak J, Rodríguez-Pérez L, Nierengarten I, Holler M, Remy JS, Buffet K, Vincent SP, Rojo J, Delgado R, Nierengarten JF, Martín N. Synthesis of giant globular multivalent glycofullerenes as potent inhibitors in a model of Ebola virus infection. *Nature chemistry.* 2016;8(1):50-57. DOI: 10.1038/NCHEM.2387.
52. Nierengarten I, Nierengarten JF. Fullerene sugar balls: a new class of biologically active fullerene derivatives. *Chemistry—An Asian Journal.* 2014;9(6):1436-1444. DOI: 10.1002/asia.201400133.
53. Klimova R, Andreev S, Momotuyuk E, Demidova N, Fedorova N, Chernoryzh Y, Yurlov K, Turetskiy E, Baraboshkina E, Shershakova N, Simonov R, Kushch A, Khaitov M, Gintsburg A. Aqueous fullerene C60 solution suppresses herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures.* 2020;28(6):487-499. DOI: 10.1080/1536383X.2019.1706495.
54. Kornev AB, Khakina EA, Troyanov SI, Kushch AA, Peregodov A, Vasilchenko A, Deryabin DG, Martynenko VM, Troshin PA. Facile preparation of amine and amino acid adducts of [60] fullerene using chlorofullerene C60Cl6 as a precursor. *Chemical Communications.* 2012;48(44):5461-5463. DOI: 10.1039/c2cc00071g.
55. Yudoh K. Water-soluble fullerene (C60) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis. *Int J Nanomedicine.* 2009;4:217-225. DOI: 10.2147/ijn.s7653.
56. Wakimoto T, Uchida K, Mimura K, Kanagawa T, Mehandjiev TR, Aoshima H, Kokubo K, Mitsuda N, Yoshioka Y, Tsutsumi Y, Kimura T, Yanagihara I. Hydroxylated fullerene: a potential antiinflammatory and antioxidant agent for preventing mouse preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):708.e1-708.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.017.
57. Shershakova N, Bashkatova E, Purgina D, Makarova E, Andreev S, Khaitov M. Wound healing and anti-inflammatory effects of aqueous fullerene C60 dispersion. *Allergy.* 2016;71(S102):315.

Информация об авторах / Information about the authors

**Андреев Сергей Михайлович**, кандидат химических наук, заведующий лабораторией пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: sm.andreev@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

**Шершаква Надежда Николаевна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6444-6499

**Кожихова Ксения Вадимовна**, кандидат химических наук, и.о. научного сотрудника лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: k.v.kozhikhova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-5124-6826

**Шатилов Артем Андреевич**, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: Aa.shatilov@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0002-4675-8074

**Тимофеева Анастасия Витальевна**, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0003-3780-2878

**Турецкий Евгений Александрович**, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: EA.Turetskiy@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0002-6822-3409

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: D624254@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0003-1878-4467

**Хайтов Муса Рахимович**, член-корреспондент, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-7651-8920

**Sergey M. Andreev**, Ph.D. (Chemistry), Head of the Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: sm.andreev@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

**Nadezhda N. Shershakova**, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6444-6499

**Ksenia V. Kozhikhova**, PhD (Chemistry), Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: k.v.kozhikhova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-5124-6826

**Artyom A. Shatilov**, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: Aa.shatilov@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0002-4675-8074

**Anastasia V. Timofeeva**, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0003-3780-2878

**Evgeny A. Turetskiy**, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: EA.Turetskiy@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0002-6822-3409

**Dmitry A. Kudlay**, Doctor of Medical Science (DMSc), Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
Email: D624254@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0003-1878-4467

**Musa R. Khaitov**, Corresponding Member, Director of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru  
ORCID ID: 0000-0001-7651-8920

Acknowledgements

We are grateful to Tatiana Arzhanova for valuable comments in the preparation of this manuscript.

Authors participation

- Research concept and design – S.M. Andreev, N.N. Shershakova, M.R. Khaitov.
- Text Writers – S.M. Andreev, N.N. Shershakova, K.V. Kozhikhova.
- Editing – A.A. Shatilov, A.S. Timofeeva, E.A. Turetskiy, D.A. Kudlay.

Additional statements

The authors agree to the publication of the submitted work.  
The authors confirm that this manuscript is not submitted for publication in other journals and has not been accepted for publication in other journals currently.

Funding source

This research received no external funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

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 не прямых затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, составляет в среднем \$2048 [2].

Вместе с ростом заболеваемости появляются новые терапевтические возможности для достижения контроля над крапивницей, в том числе биологические препараты, однако блокаторы  $H_1$ -гистаминных рецепторов (антигистаминные препараты – АГ) по-прежнему являются препаратами 1-й и 2-й линий терапии [3, 4]. Каждый случай требует индивидуального подхода. При этом чрезвычайно важно назначать препарат, исходя из клинического профиля пациента (возраст, тяжесть и длительность заболевания, коморбидные состояния и принимаемые препараты для их лечения, беременность и лактация и др.). Образ жизни пациента, комплаенс и доступность терапии в финансовом плане также должны учитываться специалистом при назначении лечения [5].

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

В данном обзоре рассмотрены актуальные данные о патогенетических механизмах крапивницы, современных препаратах, применяемых для лечения крапивницы, о новых, потенциально перспективных мишенях для таргетной терапии крапивницы.

### Эпидемиология крапивницы

Объединенные международные рекомендации по лечению крапивницы разработаны Европейской Академией Аллергии и Клинической Иммунологии (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. Российские 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 группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков. Текущая классификация учитывает как продолжительность, так и триггеры крапивницы. В зависимости от длительности 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 классифицируется 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 ангиоотечков в период от 6 нед и более вследствие известных и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм Индуцируемая холодом крапивница Крапивница от давления Солнечная крапивница Индуцируемая теплом крапивница Вибрационный ангиоотек Холинергическая крапивница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

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

Обострение крапивницы могут сопровождать дополнительные 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 одинаковой частотой;
- распространенность ХК увеличивается с течением времени;
- существуют значительные различия в распространенности ХК в географических регионах.

Исходя из анализа опубликованных данных, общая распространенность ХК в мире по всем возрастным 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 данным, 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 зависимости 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 арахидононой 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 кетоназола, 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].

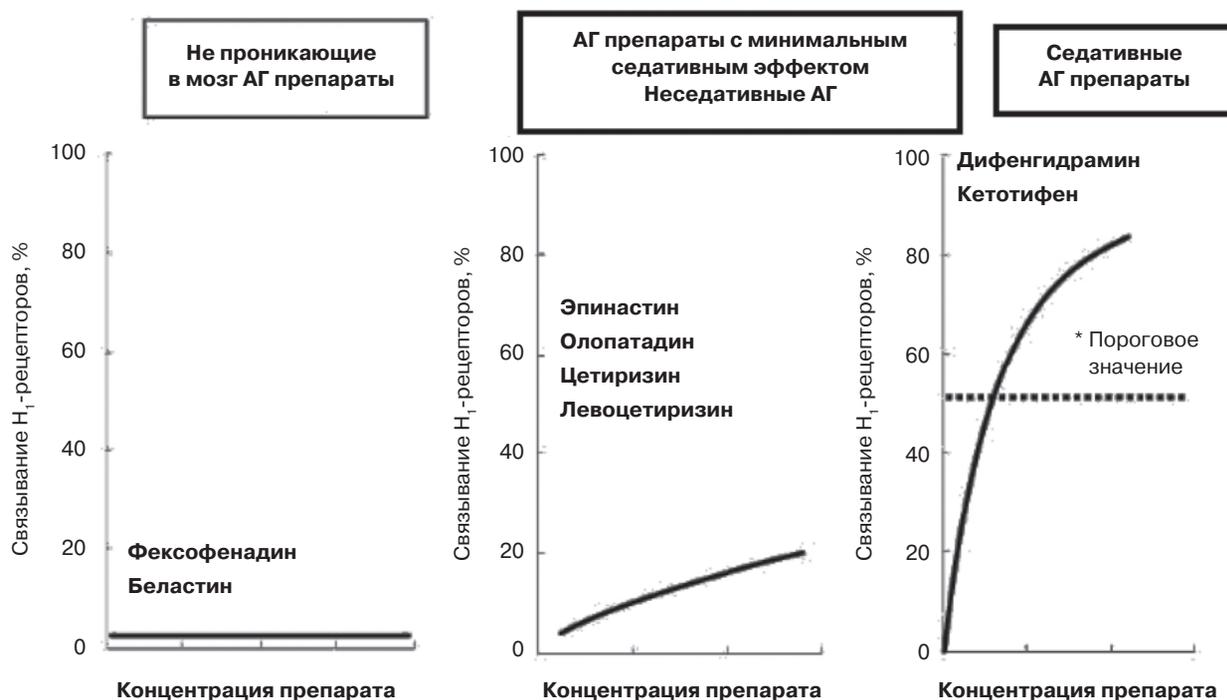


Рисунок. Классификация антигистаминных препаратов, основанная на связывании  $H_1$ -гистаминных рецепторов мозга (адаптированная версия из статьи Kawauchi и соавт.) [19]

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 СУР3А4 и СУР2D6	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, Bertolín-Colilla M, Sánchez S, Soto D, Pujol RM, Gimeno R et al. (2018). Basophil Fc $\epsilon$ 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 $_1$  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.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1370>

## Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики

Н.М. Ненашева<sup>1</sup>, Н.В. Шартанова<sup>2</sup>, А.Ю. Овчинников<sup>3</sup>, Г.Л. Осипова<sup>4</sup>, А.В. Жестков<sup>5</sup>,  
Н.В. Павлова<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Российская Федерация, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; Российская Федерация, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

<sup>4</sup> ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России; Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18

<sup>6</sup> ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; Российская Федерация, 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

**РЕЗЮМЕ.** Аллергический ринит (АР) является значимой социально-медицинской проблемой современного здравоохранения. В основе лечения больных АР лежит ступенчатый подход, целью которого является полный контроль симптомов. Препаратами выбора на первой ступени являются пероральные антигистаминные препараты II поколения. Проведено исследование эффективности левоцетиризина (Аллервэй) и препаратов, содержащих цетиризин, с целью контроля симптомов сезонного АР (САР) в условиях амбулаторной практики. Проанализированы данные, полученные в рамках многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (краткое название исследования – LEVADA). Данные собраны в 5 центрах с использованием шкал, применяемых для оценки симптомов аллергического ринита: rTNSS, miniRQLQ, ВАШ и шкалы сонливости Эпворта. Оценивалась динамика симптомов САР с использованием шкалы rTNSS (за 24 ч) после 7 и 14 дней лечения. Всего в исследование включены 100 пациентов, закончили исследование 97 пациентов. Из них 46 (47,42%) были женщины и 51 (52,57%) мужчины в возрасте  $\geq 18$  лет. Средняя длительность диагноза САР у пациентов до включения в исследование в группе Аллервэй составила  $97,4 \pm 85,51$  мес (около 8 лет), в группе цетиризин –  $107 \pm 114,62$  мес (около 8,9 года),  $p=0,641$ . Продемонстрирована эффективность в регрессе интенсивности симптомов САР по шкале rTNSS на (среднее и ошибка среднего) –  $2,92 \pm 0,11$  балла в группе пациентов, принимающих препарат Аллервэй, и на  $-2,93 \pm 0,11$  балла в группе пациентов, принимающих цетиризин. Через 7 дней отмечалось увеличение доли пациентов с полным отсутствием основных симптомов САР: заложенность носа, ринорея, зуд в носу. У 44 (89,8%) пациентов из 49, принимающих препарат Аллервэй, отмечено, что в среднем через  $39,4 \pm 14,35$  мин отмечается облегчение симптомов, тогда как 42 (87,5%) из 48 пациентов, принимающих цетиризин, отметили облегчение симптомов ринита в течение  $44 \pm 13,76$  мин. Отмечено улучшение качества жизни за счет снижения выраженности симптомов по шкале miniRQLQ на  $44,3 \pm 15,29$  балла в группе Аллервэй и на  $-45 \pm 13,03$  в группе получающих цетиризин. Показано, что применение препарата Аллервэй (в дозе 5 мг, однократно в сутки) и препаратов, содержащих цетиризин (в дозе 10 мг, при однократном приеме в сутки), позволяет добиться положительного клинического эффекта при лечении пациентов с САР в условиях амбулаторной практики в течение 7 и 14 дней при высоком уровне безопасности и комплаентности.

**Ключевые слова:** левоцетиризин (Аллервэй), цетиризин, сезонный аллергический ринит, неинтервенционное исследование

**Для цитирования:** Н.М. Ненашева, Н.В. Шартанова, А.Ю. Овчинников, Г.Л. Осипова, А.В. Жестков, Н.В. Павлова. Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):44-52. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1370>

*Для корреспонденции*

Павлова Надежда Викторовна, медицинский менеджер, ООО Др. Редди'с Лабораторис, г. Москва.  
E-mail: [Nadezhda.pavlova@drreddys.com](mailto:Nadezhda.pavlova@drreddys.com)  
ORCID ID: 0000-0002-8909-8707

*For correspondence*

Pavlova Nadezhda, medical manager, Dr. Reddy's Laboratories LLC, Moscow.  
E-mail: [Nadezhda.pavlova@drreddys.com](mailto:Nadezhda.pavlova@drreddys.com)  
ORCID ID: 0000-0002-8909-8707

Статья поступила 25.05.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации  
Е.С. Феденко

## Seasonal allergic rhinitis and its control with antihistamines in an outpatient practice

N.M. Nenasheva<sup>1</sup>, N.V. Shartanova<sup>2</sup>, A.Y. Ovchinnikov<sup>3</sup>, G.L. Osipova<sup>4</sup>, A.V. Zhestkov<sup>5</sup>, N.V. Pavlova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 bld 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>2</sup> NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>4</sup> Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA of Russia; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

<sup>5</sup> Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18, Gagarina str., Samara city, 443079, Russian Federation

<sup>6</sup> Dr. Reddy's Laboratories LLC; 20 bld 1, Ovchinnikovskaya nab., Moscow, 115035, Russian Federation

**SUMMARY.** Allergic rhinitis (AR) is a significant social and medical problem of modern healthcare. The treatment of patients with AR is based on a stepwise approach, the purpose of which is to fully control the symptoms. The first stage drugs of choice are oral non-sedative antihistamines of the second generation. A study was conducted to evaluate the effectiveness of Allerway and drugs containing cetirizine to control the symptoms of seasonal AR (SAR) in an outpatient practice. The data obtained in the framework of a multicenter prospective noninterventional study (the short name of the study is LEVADA) were analyzed. Data were collected at 5 centers using scales for assessment of the symptoms of allergic rhinitis: rTNSS, miniRQLQ, visual analog scale and the Epworth sleepiness scale. The dynamics of SAR symptoms was assessed using the rTNSS scale (24 hours) after 7 and 14 days of treatment. A total of 100 patients were included in the study; 97 patients completed the study. Of these, 46 (47.42%) were women and 51 (52.57%) were men aged  $\geq 18$  years. The average duration of the diagnosis of SAR in patients before inclusion in the study in the Allerway group was  $97.4 \pm 85.51$  months (about 8 years), in the cetirizine group  $107.0 \pm 114.62$  months (about 8.9 years),  $p=0.641$ . The efficacy of regressing the intensity of SAR symptoms on the rTNSS scale was demonstrated to be (average and average error)  $-2.92 \pm 0.11$  points in the group of patients taking Allerway and  $-2.93 \pm 0.11$  points in the group of patients taking cetirizine. After 7 days, there was an increase in the proportion of patients with a complete absence of the main symptoms of SAR: nasal congestion, rhinorrhea, itching in the nose. In the group of patients taking Allerway in 44 out of 49 patients (89.8%), it was noted that on average, after  $39.4 \pm 14.35$  minutes, symptom relief was observed in 42 of 48 (87.5%) patients, and in patients taking cetirizine, relief of rhinitis symptoms was noted during  $44.0 \pm 13.76$  minutes. An improvement in the quality of life was noted by reducing the severity of symptoms on the miniRQLQ scale by  $44.3 \pm 15.29$  points in the Allerway group and by  $-45.0 \pm 13.03$  in the group receiving cetirizine. It was shown that the use of Allerway (at a dose of 5 mg, once a day) and preparations containing cetirizine (at a dose of 10 mg, with a single dose per day), allows to achieve a positive clinical effect in the treatment of patients with SAR (seasonal allergic rhinitis) in outpatient practice within 7 and 14 days with a high level of safety and compliance.

**Keywords:** levocetirizine (Allerway), cetirizine, seasonal allergic rhinitis, non-interventional study

**For citation:** N.M. Nenasheva, N.V. Shartanova, A.Y. Ovchinnikov, G.L. Osipova, A.V. Zhestkov, N.V. Pavlova. Seasonal allergic rhinitis and its control with antihistamines in an outpatient practice. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):44-52. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1370>

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире и обычно сохраняется на протяжении всей жизни [1]. Распространенность АР составляет примерно от 5 до 25% у детей [2] и более 40% у взрослых [1]. Общие симптомы аллергического ринита включают чихание, насморк, заложенность носа, зуд в носу, кашель, боль или першение в горле, зуд слезящихся глаз, частые головные боли и чрезмерную усталость [3]. Распространенность аллергического ринита в России – 12,7–24% [4, 5]. Причины АР разнообразны и могут отличаться в зависимости от региона проживания. Проведенное эпидемиологическое исследование в Северо-Кавказском

округе РФ показало, что среди 845 пациентов преобладают пациенты с сочетанной патологией АР: у 63,7% пациентов было сочетание с аллергическим конъюнктивитом, у 17,16% регистрировалась также бронхиальная астма (БА). Наиболее распространенными аэроаллергенами были пыльца деревьев и трав (71,6%), в основном за счет пыльцы злаковых трав (у 51,12% пациентов) [6]. Частота встречаемости пыльцевой аллергии на территории Республики Коми среди жителей в возрасте от 14 до 70 лет составляет 14,6%, что существенно превышает данные официальной статистики. Среди этиологических факторов поллиноза преобладают аллергены пыльцы деревьев (35%) и злаковых трав (45%) [7]. В связи с этим

понимание спектра сенсibilизации в конкретном климатогеографическом регионе позволяет улучшить лечение таких пациентов [6].

Несмотря на разнообразие причин, клинические проявления сезонной аллергии одинаковые. Основные симптомы АР, в разной степени выраженности: зуд в полости носа, ринорея, пароксизмальное чихание, заложенность носа. У больных САР наиболее частыми симптомами являются приступообразное чихание, зуд в носу и ринорея. Помимо классических симптомов АР нередко отмечаются общее недомогание, головная боль, боль в ухе, снижение слуха, нарушение обоняния, носовые кровотечения, першение в горле, кашель, глазные симптомы [5]. Симптомы АР влияют на качество жизни больного, приводят к нарушениям сна и могут создавать трудности в обучении и профессиональной деятельности [8].

Симптомы АР носят обратимый характер в случае прекращения воздействия аллергенов или под воздействием лечения [9]. Принимая во внимание схожесть клинической картины, их обратимость, лечение пациентов с АР основывается на контроле симптомов. Важным в терапии пациентов является достижение нормального носового дыхания и улучшение качества жизни.

Для большинства аллергических заболеваний антигистаминные препараты являются препаратами первого выбора для контроля симптомов АР. Важным практическим аспектом в принятии медицинского решения в отношении выбора лечения является подтверждение эффективности препаратов, полученной в проводимых рандомизированных исследованиях и в условиях реальной практики.

В 5 клинических центрах в Москве и Самаре проведено наблюдательное исследование, которое было направлено на изучение контроля основных симптомов САР на фоне приема левоцетиризина (препарат Аллервэй) и цетиризина у пациентов с АР в условиях амбулаторной практики. Сокращенное название исследования – ЛЕВАДА (LEVADA). Протокол исследования и форма информированного согласия (ФИС) утверждены на заседании междисциплинарного этического комитета (протокол версия 1.0 от 10.05.2019 г.). Исследование организовано и финансировалось компанией «Др. Редди'с Лабораторис», техническая организация – контрактная – исследовательская организация ООО «Лиганд ресерч».

Первичная цель исследования заключалась в оценке эффективности левоцетиризина (Аллервэй) и препаратов, содержащих цетиризин, с использованием шкалы ретроспективной общей оценки носовых симптомов (rTNSS) у взрослых пациентов с САР в условиях амбулаторной практики. Пациенты после подписания ФИС наблюдались в течение 2 нед, и данные были собраны на 3 визитах. Пациентов по-

просили вести дневник выраженности симптомов САР на протяжении приема препаратов.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с диагностированным САР (с длительностью заболевания не менее 1 года), которым были назначены антигистаминные препараты второго поколения: левоцетиризин или цетиризин. Аллервэй (левоцетиризин) назначали 1 раз в сутки в дозе 5 мг и цетиризин – 10 мг 1 раз в сутки. Для оценки результатов лечения АР использованы шкалы: ретроспективной общей оценки пациентами тяжести назальных симптомов (reflective total nasal symptom score – rTNSS) [10], качества жизни у пациентов с АР – miniRQLQ (по Элизабет Джунипер) [11], сонливости Эпворта [12].

Главным критерием оценки эффективности Аллервэя и цетиризина в отношении контроля симптомов САР являлось изменение среднего значения суммарного балла по шкале rTNSS (за 24 ч) от базального уровня (с 1-го дня лечения) и на 7-й (Визит 2) и 14-й (Визит 3) день дней регулярного лечения.

Для проведения сравнительного анализа между двумя группами была рассчитана выборка на основании пилотных данных [13], согласно которым необходимо было включить в исследование по 31 пациенту в каждую группу, чтобы обеспечить мощность исследования равной 90%. Принимая во внимание вероятный высокий процент выбывания и возможный дисбаланс при включении пациентов в разные группы с учетом дизайна исследования, в исследование были включены дополнительные пациенты.

Для анализа данных применялись методы описательной статистики. Никакие измеряемые показатели и статистические гипотезы предварительно не определялись, чтобы ограничить риск ложноположительных результатов за счет возможной высокой вариабельности и разнообразия изучаемых данных. Пропущенные данные для первичного анализа не заменялись. Для непрерывных переменных были рассчитаны средние значения, стандартное отклонение (СО), 95% доверительный интервал (ДИ), медиана, минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения. Для дискретных переменных были рассчитаны показатели частоты, процентное содержание и 95% ДИ. Выбор статистического критерия оценки различий зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий.

В исследование включены 100 пациентов, завершили исследование 97 пациентов, из которых 49 пациентов принимали цетиризин (Аллервэй) и 48 – цетиризин. 40 (83,4%) пациентов в группе наблюдения цетиризина принимали препарат Цетрин®. 46 (47,42%) женщин и 51 (52,57%) мужчины в возрасте ≥18 лет.

**Результаты**

В табл. 1 представлено описание популяции пациентов, включенных в исследование.

Как видно из табл. 1, пациенты, получавшие Аллервэй и цетиризин, не различались по основным

характеристикам и выраженности симптомов САР, оцениваемым по выбранным шкалам.

Перед включением в лечебный период исследования пациентам был назначен следующий режим приема препаратов: Аллервэй по 5 мг 1 раз в день или препараты, содержащие цетиризин, – 1 таблетка

**Таблица 1. Исходные параметры исследуемой популяции**

	Аллервэй (левоцетиризин) (n=49)	Цетиризин (n=48)	Значение p
<b>Возраст</b>			
[N] среднее (СО)	[49] 36,5 (9,40)	[48] 36,4 (10,36)	0,963#
<b>Пол</b>			
Мужской	22 (44,9%)	29 (60,4%)	0,126~
Женский	27 (55,1%)	19 (39,6%)	
<b>Семейное положение</b>			
Не женат/не замужем	22 (44,9%)	18 (37,5%)	0,701^
Женат/замужем	25 (51,0%)	27 (56,3%)	
Разведен/разведена	2 (4,1%)	3 (6,3%)	
<b>Образование</b>			
Среднее	9 (18,4%)	5 (10,4%)	0,787^
Неоконченное высшее	5 (10,2%)	5 (10,4%)	
Высшее	34 (69,4%)	37 (77,1%)	
Ученая степень	1 (2,0%)	1 (2,1%)	
<b>Статус курения</b>			
Не курил и не курит	38 (77,6%)	37 (77,1%)	0,230~
Ранее куривший(ая)	7 (14,3%)	3 (6,3%)	
Курит	4 (8,2%)	8 (16,7%)	
<b>Масса тела (кг)</b>			
[N], среднее (СО)	[49] 70,0 (14,56)	[48] 75,6 (15,63)	0,073#
<b>Рост, см</b>			
N, среднее (СО)	[49] 171,2 (8,78)	[48] 174,5 (7,96)	0,054#
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>			
N, среднее (СО)	[49] 23,7 (3,62)	[48] 24,7 (4,40)	0,222#
<b>Сопутствующие заболевания (встречаемость у более 5% популяции)</b>			
Аллергический конъюнктивит	18 (36,73%) 18	19 (39,58%) 19	0,836
Хронический гастрит	2 (4,08%) 2	3 (6,25%) 3	0,678
Хронический панкреатит	3 (6,12%) 3	0 (0,00%) 0	0,242
<b>Время после постановки диагноза САР, мес</b>			
среднее (СО)	97,4 (85,51)	107,0 (114,62)	0,641#
<b>Среднее число курсов противоаллергической терапии у пациентов до включения в исследование</b>			
[N] среднее (СО)	[42] 6,3 (5,23)	[40] 7,1 (7,06)	0,565#
<b>Предшествующая терапия САР в анамнезе (группы препаратов, классификация АТХ)</b>			
Антигистаминные препараты системного действия	40 (81,63%) 65	39 (81,25%) 65	>0,999
Деконгестанты и другие назальные препараты для местного применения	13 (26,53%) 17	11 (22,92%) 11	0,815

Таблица 1. Продолжение

	Аллервэй (левоцетиризин) (n=49)	Цетиризин (n=48)	Значение p
Исходные данные по шкалам			
<b>гTNSS</b>			
[N] среднее (CO)	[49] 16,2 (2,27)	[48] 16,7 (1,93)	0,261#
<b>ВАШ</b>			
[N] среднее (CO)	[49] 8,0 (1,07)	[48], 8,3 (0,97)	0,135#
<b>RQLQ, сумма баллов</b>			
[N] среднее (CO)	[49] 8,0 (1,07)	[48] 8,3 (0,97)	0,135#
<b>Эпворга</b>			
[N] среднее (CO)	[49] 18,3 (5,73)	[48] 18,4 (5,40)	0,937#

Примечание. N – число наблюдений; CO – стандартное отклонение. Статистические методы расчета: # – ANOVA; ^ – тест Фишера; ~ – критерий хи-квадрат.

10 мг 1 раз в день. Указанный режим приема препаратов соблюдали 93 (95,8%) пациента, которые закончили исследование. После Визита 2 (7-й день лечения) комплаенс в группе Аллервэй составил  $99,5 \pm 2,69\%$ , в группе цетиризина –  $99,7 \pm 2,06\%$  ( $p=0,610$ ). На Визите 3 (14-й день лечения) комплаенс в группе Аллервэй составил  $99,3 \pm 4,92\%$ , в группе цетиризина –  $100\%$  ( $p=0,337$ ).

Данные свидетельствуют об удовлетворительной приверженности к лечению антигистаминными препаратами в обеих группах САР. Единичные пропуски в приеме препарата были связаны с невнимательностью или забывчивостью пациента.

Результаты исследования показали эффективность приема препарата Аллервэй и препаратов, содержащих цетиризин. Данные шкалы гTNSS, проанализированные при помощи регрессионного анализа, показали достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными в обеих группах. Отмечается регресс всех основных симптомов САР: зуда в носу, чихания, заложенности носа, ринореи. При этом достоверной разницы между группами в ходе исследования получено не было (табл. 2, рис. 1).

Проведенный анализ структуры выраженности основных симптомов САР показал, что степень выраженности симптомов, оцененных по 5-балльной шкале (0 – отсутствие симптомов, 4 – максимальная степень выраженности), изменяется в сторону уменьшения симптомов к 7-му дню лечения (заложенность носа, ринорея, зуд в носу и чихание). На рис. 2 представлены данные анализа выраженности заложенности носа: через 7 дней приема у 28,6% в группе Аллервэй и у 25% пациентов на фоне приема цетиризина отмечается регресс симптома. Более выраженная динамика отмечается в отношении ринореи (рис. 3), которая отсутствовала у трети пациентов через неделю от начала лечения. К 14-му дню лечения в группе лиц, получавших препарат Аллервэй, доля таких пациентов составила 89,1% и достоверно превышала число участников в группе получавших препарат цетиризин 68,9% ( $p=0,023$  тест Фишера). Подобная тенденция регистрируется и в отношении зуда в носу (рис. 4).

Через 7 дней терапии более чем у половины пациентов в группе Аллервэй не регистрировался зуд, к окончанию наблюдения – у 93,9% пациентов.

Таблица 2. Регрессионный анализ динамики изменений данных по шкале гTNSS в зависимости от визита

	Исходные данные Среднее (CO)	Через 7 дней Среднее (COC)	Через 14 дней Среднее (COC)
<b>гTNSS</b>			
Группа Аллервэй (левоцетиризин) (n=49)	16,2 (2,27)	-2,2663 (0,1221)	-2,9184 (0,1083)
Группа цетиризин (n=48)	16,7 (1,93)	-2,0752 (0,1233)	-2,9322 (0,1067)
Значение P	0,261#	0,2754	0,9278
N – количество наблюдений	# – ANOVA CO – стандартное отклонение	Регрессионный анализ. Оценка по методу наименьших квадратов. COC – стандартная ошибка среднего	

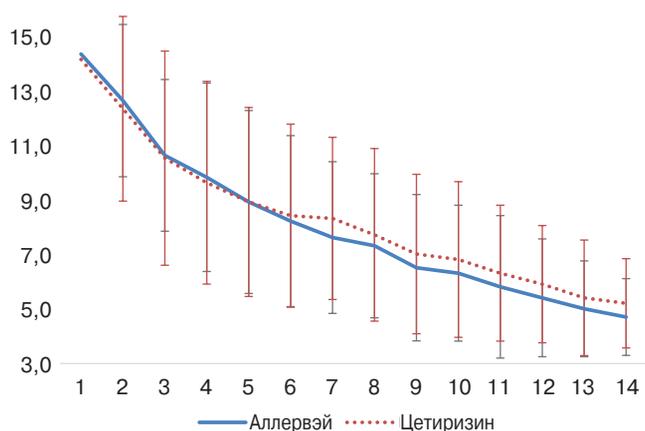


Рис. 1. Динамика изменений средних значений по шкале gTNSS в зависимости от дней терапии. Описание: по оси X – средние значения шкалы (баллы), по оси Y – дни терапии, синяя кривая – динамика изменений в группе Allerwey, оранжевая пунктирная – динамика изменений в группе содержащих цетиризин препаратов. Вертикальные линии – разброс стандартного отклонения



Рис. 2. Доля пациентов (%) на визитах в зависимости от выраженности заложенности носа и приема препарата (указана доля пациентов с отсутствием симптома)

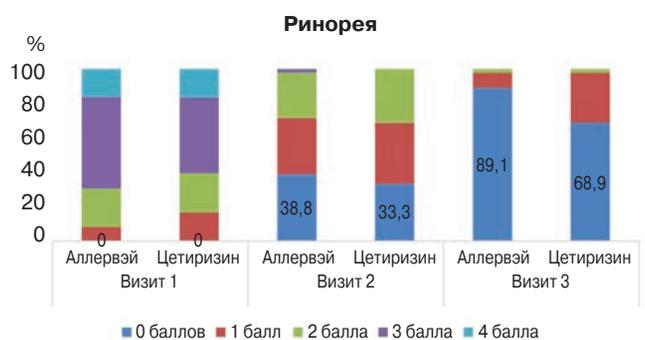


Рис. 3. Доля пациентов (%) на визитах в зависимости от выраженности ринореи и приема препарата (указана доля пациентов с отсутствием симптома)

В результате приема цетиризина к окончанию наблюдения у 79,4% пациентов отсутствовал симптом.

Положительная динамика была отмечена в отношении чихания, но симптом сохранялся практически на протяжении 2 нед наблюдения (рис. 5). Степень выраженности симптома уменьшилась через 7 дней, но регрессировала полностью к 14-му

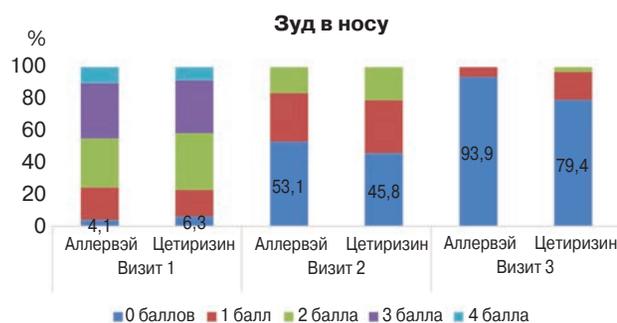


Рис. 4. Доля пациентов (%) на визитах в зависимости от выраженности зуда в носу и приема препарата (указана доля пациентов с отсутствием симптома)

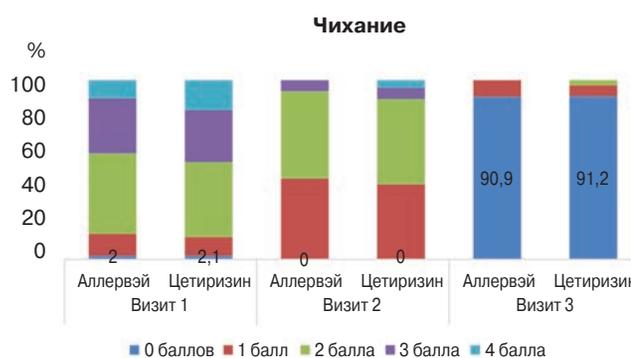


Рис. 5. Доля пациентов (%) на визитах в зависимости от выраженности чихания и приема препарата (указана доля пациентов с отсутствием симптома)

дню лечения у 90,9% пациентов в группе Allerwey и у 91,2% в группе цетиризина.

Для оценки симптомов ринита в динамике, что является важным для анализа результатов лечения АР, пациенты оценивали свои симптомы по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Симптомы оценивались до начала первого приема препарата, через 2 ч после начала лечения и в день наступления подавления симптомов. Критерием улучшения состояния являлось снижение выраженности симптомов более чем на 50% от исходного значения ВАШ. Через 2 ч после приема препарата Allerwey 44 (89,8%) пациента отметили улучшение состояния, после приема цетиризина – 42 (87,5%) пациента. Улучшение было отмечено пациентами в группе Allerwey через (медиана) 35 мин и через 40 мин в группе цетиризина. Более подробные данные представлены в табл. 3.

На основании анализа шкалы сонливости Эпворта было установлено достоверное снижение показателей в баллах седативного эффекта у пациентов, получивших препарат Allerwey и препарат, содержащий цетиризин.

Результаты проведенного исследования показали положительную динамику (достоверное снижение суммы баллов) при оценке эффективности изменения качества жизни (согласно опроснику mini RQLQ) от базового уровня (с 1-го дня лечения) на

Таблица 3. Изменение среднего значения суммарного балла по шкале ВАШ в динамике

Оценка ВАШ	Аллервэй		Цетиризин		p
	N	Среднее (MTD)	N	Среднее (MTD)	
До начала приема препарата	49	8,0 (1,07)	48	8,3 (0,97)	0,135#
Через 2 ч после приема препарата	49	5,6 (1,63)	48	5,5 (1,77)	0,883#
Динамика через 2 ч.	49	-2,4 (1,58)	48	-2,8 (1,68)	0,276#
Улучшение состояния достигнуто	49	44 (89,8%)	48	42 (87,5%)	0,721~
Время (мин) до улучшения состояния >50%	44	39,4 (14,35), медиана 35	42	44,4 (13,76) медиана 40	0,103#

Примечание. Статистический метод расчета: ~ – Chi-square test; # – ANOVA.

Визите 2 и Визите 3. Для группы лиц, получавших Аллервэй, средняя сумма баллов RQLQ на Визите 1 составила  $64,6 \pm 13,94$  балла, на Визите 2 –  $34,5 \pm 9,34$  балла и на Визите 3 –  $20,3 \pm 5,43$  балла соответственно, что в динамике выразилось в снижении показателей на  $-30,1 \pm 17,64$  балла на Визите 2 и  $-44,3 \pm 15,29$  балла на Визите 3. Для препаратов, содержащих цетиризин, средняя сумма баллов по опроснику mini RQLQ на Визите 1 составила  $69,3 \pm 12,10$  балла, на Визите 2 –  $38,3 \pm 11,53$  балла и на Визите 3 –  $24,3 \pm 8,55$  балла соответственно, что в динамике выразилось в снижении показателей на  $-31 \pm 14,19$  балла на Визите 2 и  $-45 \pm 13,03$  балла на Визите 3.

В ходе исследования было зарегистрировано четыре нежелательных явления (НЯ). В группе терапии Аллервэй 1 НЯ у одного пациента (2%) в виде головной боли, возможно, связанной с приемом препарата. В группе терапии препаратами, содержащими цетиризин, зарегистрировано 3 НЯ у 3 (6%) пациентов, из них 2 случая сонливости и раздражение (зуд) глаза. В двух случаях связь с приемом препаратов оценена как возможная и в одном связь отсутствовала. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

### Обсуждение

В основе лечения больных АР лежит ступенчатый подход, целью которого является полный контроль над симптомами САР [5]. В случае неэффективного контроля симптомов САР на выбранной ступени терапии переходят на другую ступень. На первой ступени терапии препаратами выбора являются оральные или топические антигистаминные препараты II поколения, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или препараты кромоглициевой кислоты. Эффективность приема препаратов оценивается еженедельно. На первом этапе при выборе препарата важно оценивать соотношение польза/риск, сила и скорость наступления лечебного эффекта, путь введения, необходимость титрования дозы и другие факторы [14]. В зависимости от влияния на ЦНС выделяют антигистаминные препараты I и II по-

коления. Структурные характеристики антигистаминных средств II поколения снижают вероятность побочных эффектов [1]. Они более избирательны в отношении  $H_1$ -рецепторов и более липофобны, что снижает их способность проникновения в ЦНС. Препарат цетиризин создан на основе метаболита  $H_1$ -антагониста I поколения гидроксизина и характеризуется быстрым клиническим эффектом [14]. Препарат левоцетиризин является левовращающим энантиомером цетиризина. Препараты цетиризина и левоцетиризина являются одними из наиболее часто используемых лекарств при АР в амбулаторной практике. Препарат левоцетиризин (Аллервэй, производства «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг) был одобрен к применению в Российской Федерации в 2016 г. [15] (№ регистрационного удостоверения ЛП-004008) в случаях лечения симптомов аллергических ринитов, включая круглогодичный (персистирующий) и сезонный (интермиттирующий) аллергические риниты, и аллергического конъюнктивита, таких как зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы, при поллинозе, крапивнице, других аллергических дерматозах, сопровождающихся зудом и высыпаниями.

В рамках неинтервенционного исследования была продемонстрирована эффективность в достижении контроля САР в результате приема двух групп препаратов: Аллервэй и цетиризина (83,4% пациентов принимали Цетрин®). При оценке результатов лечения было установлено статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение выраженности симптомов САР у всех пациентов. Препарат Аллервэй и препараты цетиризина быстро редуцировали такие симптомы, как чихание, зуд в носу, ринорея, заложенность носа, что подтверждается рядом исследований [13]. Важным в проводимом исследовании была оценка скорости наступления лечебного эффекта и также выраженности сонливости, которая иногда бывает связана с приемом антигистаминных препаратов.

Отмечено быстрое наступление лечебного действия (через 2 ч) после приема препарата Аллервэй

и препаратов цетиризина, что выражается в регрессе симптоматики более чем на 50%, которое наблюдается у 89,8% в группе препарата Аллервэй и у 87,5% в группе содержащих цетиризин препаратов. Скорость наступления эффекта составила (медиана) 35 и 40 мин в двух группах соответственно. Полученные данные релевантны опубликованным и фармакокинетическим параметрам цетиризина и левоцетиризина, которые определяют начало клинического эффекта через 12 мин для левоцетиризина и 20 мин для цетиризина [14]. Анализ уровня жизни показал, что к окончанию лечебного периода пациентов значительно меньше беспокоили трудности, связанные с симптомами ринита/конъюнктивита.

Выявленная при динамическом наблюдении пациентов достоверная тенденция к регрессу симптомов САР позволяет рекомендовать антигистаминные препараты II поколения левоцетиризин (Аллервэй) и цетиризин в качестве препаратов выбора для достижения и поддержания контроля симптомов САР. В ходе проведенного исследования у всех пациентов был подтвержден высокий уровень безопасности и хорошая переносимость препарата, что подтверждается малой частотой НЯ и высоким уровнем комплаентности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergologia et Immunopathologia.* 2013;41(2):73-85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy.* 2008;63:8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
4. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. «Фармарус Принт Медиа». 2014:126.
5. Ильина НИ и соавт. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. *Российский Аллергологический Журнал.* 2018;15(4):43-53. DOI: 10.36691/rja135
6. Янаева ХА, Мачарадзе ДШ, Авилон КК. Сезонный аллергический ринит: локальные особенности. *Лечащий врач.* 2018;3:73-76.
7. Вахнина ОА, Фассахов РС. Частота встречаемости и этиологический спектр пыльцевой аллергии в Республике Коми. *Вестник современной клинической медицины.* 2014;7:3. DOI: 10.20969/vskm.2014.7(3).13-15
8. Горячкина ЛА, Борзова ЕЮ. Аллергические реакции в практике врача. *Врач.* 2003;1:5-8.
9. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. WHO initiative. 2001.
10. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Allergic rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry 2018. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071293.pdf>. Accessed August 26, 2019.
11. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):132-140. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00668.x.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale (PDF). *Sleep.* 1991;14(6):540-545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540. PMID 1798888.
13. Ganesh S, Pentewar G, Wagh R, Chincholkar AS. Pharmacoeconomic assessment and comparing efficacy between cetirizine, levocetirizine, loratadine and fexofenadine in allergic rhinitis patients International. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20174788 .
14. Карева ЕН. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *PMЖ.* 2016;12:811-816.
15. ГРЛС, Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=).

#### REFERENCES

1. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergologia et Immunopathologia.* 2013;41(2):73-85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy.* 2008;63:8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
4. Allergologiya. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Khaitev R.M., Iilina N.I. Farmarus Print Media. 2014:126 (in Russ.).
5. Iilina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Polner SA. Federal Clinical Recommendations. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy.* 2018;(4):43-53 (in Russ.). DOI: 10.36691/rja135.
6. Yanayeva KhA, Macharadze DSh, Avilov KK. Sezonnnyy allergicheskiy rinit: lokalnyye osobennosti. *Lechashchiy vrach.* 2018;3:73-76 (in Russ.).
7. The prevalence rate and etiologic spectrum of pollen allergy in the Komi Republic. Vakhnina Olga A., Fassakhov Rustem S. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy Medicine.* 2014;7:3 (in Russ.). DOI: 10.20969/vskm.2014.7(3).13-15.
8. Goryachkina LA, Borzova EYu. Allergicheskiye reaktсии v praktike vracha. *Vrach.* 2003;1:5-8 (in Russ.).
9. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. WHO initiative. 2001.
10. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Allergic rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry 2018. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071293.pdf>. Accessed 26. 08.2019.
11. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):132-140. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00668.x.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale (PDF). *Sleep.* 1991;14(6):540-545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540. PMID 1798888.
13. Ganesh S, Pentewar G, Wagh R, Chincholkar AS. Pharmacoeconomic assessment and comparing efficacy between cetirizine, levocetirizine, loratadine and fexofenadine in allergic rhinitis patients International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2017;6(11):2684. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20174788
14. Kareva EN. Vybor antigistaminnogo preparata: vzglyad farmakologa. *RMZH.* 2016;12:811-816 (in Russ.).
15. GRLS, Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Allervey, tabletki, pokrytyye plenochnoy obolochkoy (in Russ.). [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=).

Информация об авторах / Information about the authors

**Ненашева Наталья Михайловна** – ФГБОУ дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой, профессор, доктор медицинских наук. Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
E-mail: 1444031@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-3162-2510

**Шартанова Наталия Валерьевна** – ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, заведующая поликлиническим отделением, доктор медицинских наук. Российская Федерация, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: nshartanova@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-1197-9002

**Овчинников Андрей Юрьевич** – Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, лечебный факультет, кафедра оториноларингологии, заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук. Российская Федерация, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.  
E-mail: lorent1@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-7262-1151

**Осипова Галина Леонидовна** – ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, заведующая отделом клинических исследований, доктор медицинских наук. Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28.  
E-mail: osipovagl@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-0284-7438

**Жестков Александр Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии СамГМУ Минздрава России. Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.  
E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-3960-830X

**Павлова Надежда Викторовна** – ООО «Др. Редди'с Лабораторис», медицинский менеджер, кандидат медицинских наук. Российская Федерация, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.  
E-mail: Nadezhda.pavlova@drreddys.com  
ORCID ID: 0000-0002-8909-8707

**Nenasheva Natalia M.** – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Allergology and Immunology, Head of Department, Professor, Doctor of Medical Sciences. 2/1 bid 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation.  
E-mail: 1444031@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-3162-2510

**Shartanova Natalia V.** – NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Head of the outpatient department, Doctor of Medical Sciences. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: nshartanova@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-1197-9002

**Ovchinnikov Andrey Y.** – A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Head of Department, Professor, Doctor of Medical Sciences. Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation.  
E-mail: lorent1@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-7262-1151

**Osipova Galina L.** – Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA of Russia, Head of the Clinical Research Department, Doctor of Medical Sciences. 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation.  
E-mail: osipovagl@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-0284-7438

**Zhestkov Alexander Viktorovich** – MD, PhD, Professor, head of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 18, Gagarina str., Samara city, 443079, Russian Federation.  
E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-3960-830X

**Pavlova Nadezhda V.** – Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Russia, Medical manager, PhD. 20, bld 1, Ovchinnikovskaya nab., Moscow, Russian Federation.  
E-mail: Nadezhda.pavlova@drreddys.com  
ORCID ID: 0000-0002-8909-8707

Участие авторов

- Концепция исследования, контроль проведения исследования, сбор данных, редакция статьи – Н.М. Ненашева.
- Сбор данных, участие в редакции статьи – Н.В. Шартанова, А.Ю. Овчинников, Г.Л. Осипова, А.В. Жестков.
- Концепция исследования, написание статьи – Н.В. Павлова.

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 выполнено при финансовой поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1364>

## Проблемы выбывания пациентов с лечения сублингвальной аллерген-специфической терапией с аллергеном клещей домашней пыли и пути их преодоления

О.В. Трусова, А.В. Камаев, И.В. Макарова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**РЕЗЮМЕ. Обоснование.** К недостаточному эффекту сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (сЛАСИТ) приводит в первую очередь несоблюдение режима лечения и преждевременное его прекращение.

**Цель.** Определение частоты выбывания пациентов при проведении сЛАСИТ с аллергенами клещей домашней пыли (КДП) у детей, больных аллергическим ринитом (АР) или АР в сочетании с бронхиальной астмой (БА) и анализ причин досрочного прерывания терапии, а также апробация повизитного Плана ведения пациента.

**Материалы и методы.** Проанализировано 274 случая проведения сЛАСИТ аллергенами КДП у детей. 218 пациентов: 67,4% (147 чел.) мальчики, медиана возраста 11,33 года [7,26; 15,46], доля пациентов с БА – 43,1% (94 ребенка), получали сЛАСИТ аллергенами КДП в 2013–2020 гг. 56 пациентов: 71,4% (40 человек) мальчики, 28,6% – девочки, медиана возраста 9,29 года [6,13; 15,93], доля пациентов с БА – 78,6% (44 ребенка) получали лечение в соответствии с Планом.

**Результаты.** Отмечена относительно низкая частота выбывания с лечения в первые 2 года терапии (через 2 года от начала лечения 72,47% пациентов продолжают его). Однако только 52,29% завершают 3 года терапии и 14,67% – 4 года терапии. Внедрение Плана повысило удержание пациентов в лечении на 3-м году лечения до 69,64% ( $p=0,031$ ).

**Заключение.** Лишь половина пациентов получает необходимый трехгодичный минимум лечения. Повизитный план оптимизирует график ведения пациента, находящегося на сЛАСИТ аллергенами КДП; снижает выбывание пациентов с лечения и может быть рекомендован для применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, комплаенс, дети

**Для цитирования:** О.В. Трусова, А.В. Камаев, И.В. Макарова. Проблемы выбывания пациентов с лечения сублингвальной аллерген-специфической терапией с аллергеном клещей домашней пыли, и пути их преодоления. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):53-60. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1364>

## Patient dropouts from sublingual allergen specific immunotherapy with house dust mites. Solving a problem

O.V. Trusova, A.V. Kamaev, I.V. Makarova

Pavlov University; 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

**ABSTRACT. Relevance.** The insufficient effect of sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) is caused, first of all, by non-compliance with the treatment regimen and premature treatment termination.

**Purpose of the study.** Determining the frequency of patient drop-out rate during SLIT with house dust mites (HDM) allergens in children with allergic rhinitis (AR) or AR in combination with bronchial asthma (BA), with an analysis of the drop-out reasons, and approbation of the developed visit-to-visit patient management plan (Plan).

**Materials and methods.** We analyzed 274 cases of treatment with HDM SLIT in children. 218 patients: 67.4% (147) boys, median age 11.33 years [7.26; 15.46], the proportion of patients with BA 43.1% (94 children) – received HDM SLIT in

### Для корреспонденции

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академ. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академ. И.П. Павлова.  
E-mail: o-tru@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-0854-1536

### For correspondence

Trusova Olga Valerievna, MD, PhD, Associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov University.  
E-mail: o-tru@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-0854-1536

Статья поступила 02.06.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации  
Е.С. Феденко

2013–2020. 56 patients: 71.4% (40) boys, median age 9.29 years [6.13; 15.93], the proportion of patients with BA 78.6% (44 children) received treatment in accordance with the Plan.

**Results.** A relatively low frequency of treatment withdrawal was noted in the first 2 years of therapy (2 years after the start of treatment, 72.47% patients continue it). However, only 52.29% complete 3 years of therapy, and 14.67% complete 4 years of therapy. Implementation of the Plan increased patient retention in treatment at the 3<sup>rd</sup> year of treatment to 69.64% ( $p=0.031$ ).

**Conclusions.** Only half of the patients receive the required three-year minimum of treatment.

The daily plan optimizes the patient management schedule for HDM ASIT; reduces patient dropout from treatment and can be recommended for practical healthcare.

**Keywords:** allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, compliance, children

**For citation:** O.V. Trusova, A.V. Kamaev, I.V. Makarova. Patient dropouts from sublingual allergen specific immunotherapy with house dust mites. Solving a problem. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):53–60. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1364>

Для хронических аллергических заболеваний, аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА), характерно вариабельное течение с постоянными или сезонными обострениями, ремиссиями, возникающими спонтанно или под действием терапии, а также многолетняя динамика прогрессирования [1, 2]. Со временем нарастает тяжесть симптомов, удлиняются обострения, расширяется спектр сенсибилизации, нарастает потребность в фармакологических препаратах, необходимых для поддержания контроля заболевания [1, 2]. Необходимо напомнить, что типичный вариант прогрессирования заболевания у больного АР – это формирование БА [2].

Фармакологические средства (глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, моноклональные антитела, комбинированные препараты) эффективны для купирования обострений и поддержания контроля АР и/или БА, но не влияют на естественное течение заболевания. Фармакотерапия оказывает лечебное действие только во время ее применения, а после прекращения лечения рецидив заболевания возможен в любые сроки, вплоть до считанных часов при продолжающемся контакте больного с аллергенами [2, 3].

Основной эффект аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) – это уменьшение выраженности симптомов у больного при контакте с аллергеном [4]. Более того, АСИТ – единственный способ изменить естественное течение заболевания и затормозить прогрессирование, на что указано в современном определении метода: «АСИТ – повторяющееся с правильными интервалами введение аллергена больному для изменения иммунного ответа с целью снизить выраженность симптомов, потребность в медикаментозном лечении, а также для предотвращения формирования новой сенсибилизации и развития астмы» [4, 5].

Уникальная особенность АСИТ – сохранение действия после прекращения лечения. Так, пока-

зано, что при 15-летнем наблюдении пациентов, получавших АСИТ аллергенами клещей домашней пыли (КДП), терапевтический эффект сохранялся спустя 7–8 лет после прекращения 3–5-летнего курса АСИТ [6].

Особенность метода АСИТ – медленное формирование стойкого терапевтического эффекта при соблюдении длительного систематического лечения.

Убедительно показана зависимость лечебного эффекта АСИТ от дозы аллергена. Для получения максимального и долгосрочного эффекта необходимы как достаточно высокая ежедневная доза препарата, так и поддержание лечения без неоправданных перерывов [5]. АСИТ должна проводиться не менее 3 лет (и как правило, не более 5 лет) [5].

Сублингвальная методика АСИТ относится к методам, имеющим солидную доказательную базу эффективности при лечении взрослых и детей [5, 7, 8]. Каждый пациент с астмой, вызванной аллергией на КДП, должен рассматриваться как кандидат для подключения АСИТ к стандартной базисной терапии [9]. Наиболее значимые «технические» проблемы при проведении сублингвальной АСИТ (слАСИТ) – комплаентность пациентов и продолжение лечения на протяжении нескольких лет. Эта проблема одинаково существенна для пациентов всех возрастов [10]. Факторы, отрицательно влияющие на продолжительность лечения, это сопутствующие заболевания, перемена места жительства пациента, стоимость лечения, отсутствие эффекта, побочные действия АСИТ [10].

По данным производителей, имеющих возможность проследить выдачу именных рецептов на алерговакцины пациентам, многие пациенты прекращают начатую слАСИТ, и, как правило, на первом году терапии. В Италии количество выкупленных рецептов уменьшалось со 100 до 43,7% в первый год терапии (выбывание пациентов – 56,3%), до 27,7% – во второй год лечения и до 13,2% – через 3 года. Таким образом, менее 15% пациентов закончили

3 года терапии [11]. На продолжительность лечения не влиял такой потенциально мощный фактор, как наличие возмещения стоимости лечения от государства. В то же время отмечены заметные различия между регионами, которые, вероятно, могут объясняться методологическими подходами [11].

В мире предлагаются инструменты поддержания комплаенса пациентов, получающих слАСИТ (будильник на мобильном телефоне, напоминания через СМС, мобильные приложения) [5]. Однако эти инструменты направлены на исключение пропуска ежедневной дозы, а не на сохранение пациента в лечении в целом.

Для профилактики выбывания пациентов с лечения ключевым моментом считают образование пациента и взаимопонимание пациента и врача, проводящего АСИТ [5], а также наличие плана лечения, поддержание визитов (или телефонных контактов) по определенному графику не реже 1 раза в 3 мес [5, 12].

В проведенном в 2017–2019 гг. (г. Санкт-Петербург) исследовании показано относительно небольшое в сравнении с мировыми данными выбывание с лечения слАСИТ пыльцой березы у детей, которое объясняется тщательностью работы лечащих аллергологов с пациентами, выработкой мотивации к лечению, доступностью врача для пациента в случае необходимости внепланового контакта, а также, возможно, относительной быстротой наступления клинического эффекта слАСИТ с пыльцой березы.

**Цель исследования** состояла в изучении соблюдения пациентами рекомендованной продолжительности лечения методом слАСИТ с КДП.

Для достижения этой цели определены частоты досрочного прерывания терапии; проанализированы причины прерывания терапии; проведена апробация разработанного повизитного плана ведения пациента, находящегося на слАСИТ (далее – «План»); оценены изменения приверженности пациентов в результате использования Плана.

## Материалы и методы

Исследование проведено в детских аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга.

В исследование включали детей в возрасте от 5 до 18 лет с АР, риноконъюнктивитом и БА, сенсибилизированных к КДП. Диагноз устанавливали согласно клиническим рекомендациям [1, 2]. Отбор пациентов на лечение методом слАСИТ, оценку показаний и противопоказаний к лечению проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям по проведению АСИТ [4]. СлАСИТ проводили с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактами КДП *D. pteronyssinus*, *D. farinae* по методике, рекомендованной производителем. Поддерживающую дозу в соответствии с утвержденной инструкцией к препарату определяли индивидуально, максимально – 240 ИР/сут, ежедневно.

Данные для обработки собирали методом сплошного анкетирования, выполненного детскими аллергологами Санкт-Петербурга, проводящими слАСИТ, с выборочной верификацией данных анкеты.

К анализу принимали истории болезни пациентов, получивших как минимум 1 дозу терапии (то есть начавших лечение).

Собирали сведения о выбывании пациентов с лечения с оценкой сроков и основных причин выбывания.

Разработанная анкета позволяла установить, какие методы удержания пациентов в лечении предпочитает врач.

Для оптимизации проведения слАСИТ аллергенами КДП разработан План ведения пациента (рис. 1).

План выполнен в лаконичном дизайне и может быть частью истории болезни. Формат «чек-листа» позволяет, не затрачивая время на письмо от руки или набор текста, создать отчет о визите пациента и убедиться в выполнении необходимых шагов. Так, на предварительном визите, до начала лечения, врач отмечает наличие показаний к АСИТ, отсутствие противопоказаний, а также фиксирует выдачу пациенту рецепта на аллерговакцину и то, что пациенту разъяснены условия хранения аллерговакцины. В конце визита предусмотрено напоминание пациенту о явке для первого введения аллерговакцины под наблюдением аллерголога.

В шаблоне визита 2 (для первого введения аллерговакцины) фиксируются необходимые параметры безопасности: допуск пациента к введению 1-й дозы, наблюдение в течение 30 мин после введения. На этом визите врач показывает пациенту, как активировать флакон, как ввести капли в подъязычную область, как правильно дозировать препарат. Выполнение всех шагов фиксируется в «чек-листе», что требует минимальных затрат времени врача.

Визит 3 проводят через 9–28 дней после получения первой дозы. Цели визита: определение оптимального режима поддерживающей терапии, выявление нежелательных явлений при проведении терапии и рекомендации по их преодолению, профилактика выбывания пациента с лечения по причине первых нежелательных явлений.

Последующие визиты назначаются по индивидуальному графику, с частотой не менее 3 визитов в год (по одному визиту в сезон за исключением лета). На визитах оценивают состояние пациента, ход лечения, допущенные пропуски в лечении. Оценивается приверженность лечению, расход флаконов аллерговакцины. Для продолжения лечения после существенного перерыва (например, отъезда на лето) рекомендовано проведение очного визита в клинику вне плана. На таком визите врач проводит коррекцию дозы в зависимости от продолжительности перерыва в лечении, поддерживает мотивацию

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral аллерген клещей**

**Визит 1:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



**ОКОНЧАНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ И НАЗНАЧЕНИЕ АСИТ**

Пациенту (ФИО) \_\_\_\_\_, установлен диагноз:

Аллергический ринит  тяжелый  среднетяжелый  легкий

Бронхиальная астма  среднетяжелая  легкая  контролируемая

*D. pteroyssinus*  КАП (\_\_\_/\_\_\_мм),  sIgE (\_\_\_ МЕ/мл)

*D. farinae*  КАП (\_\_\_/\_\_\_мм),  sIgE (\_\_\_ МЕ/мл)

Противопоказаний к АСИТ (в т. ч. новообразований, аутоиммунных заболеваний, поражения слизистых рта) не выявлено  Проверка ближайших вакцинаций

Выдан рецепт на Сталораль аллерген клещей 10 ИР/мл флакон 10мл №1 + 300 ИР/мл флакон 10мл №2

Даны рекомендации по хранению и транспортировке

Явка с препаратом, вис ОРВИ (минимум 7 дней), для первого введения в кабинете аллерголога

Врач \_\_\_\_\_  
(подпись, и.о.)

---

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral аллерген клещей**

**Визит 2:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



**НАЧАЛО АСИТ**

По результатам физического осмотра (в т. ч. слизистой полости рта) пациент допущен к приему первой дозы Сталораль аллерген клещей.

Совместно с врачом вскрыт флакон 10 ИР/мл, установлен и заполнен дозатор.

В \_\_\_:\_\_\_ принята первая доза препарата: 0,2 мл 10 ИР/мл (1 **НАЖАТИЕ**, не капли).

Повторный осмотр через 30+ минут от первой дозы, время \_\_\_:\_\_\_

Даны рекомендации по **ежедневному** приему препарата в соответствии с индивидуальной схемой лечения; прекратить прием при появлении реакции на препарат либо при ОРВИ

Явка с препаратом через 9-28 дней от приема первой дозы, «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_

Врач \_\_\_\_\_  
(подпись, и.о.)

---

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral аллерген клещей**

**Визит 3:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



**НАЗНАЧЕНИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ**

Нежелательные реакции на лечение Сталораль аллерген клещей выявлены?  Нет  Да

Если да, укажите дату, длительность и форму реакции: \_\_\_\_\_

Пациент допущен к приему очередной дозы;  демонстрирует адекватную технику применения препарата

Даны рекомендации по приему препарата в дозе \_\_\_ нажатий 300 ИР/мл,  ежедневно  3 раза в неделю

Явка с использованным препаратом, через 3 мес. от начала лечения, «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ . либо связаться с врачом/внеплановый визит при реакции на Сталораль или осложненном ОРВИ.

Врач \_\_\_\_\_  
(подпись, и.о.)

---

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral аллерген клещей**

**Визит № \_\_\_:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



**ПРОДОЛЖЕНИЕ АСИТ, \_\_\_ лет \_\_\_ месяцев от начала лечения**

Поддерживающая доза \_\_\_ нажатий 300 ИР/мл,  ежедневно  3 раза в неделю

Перерывы в применении Сталорали:  Нет  Да, общая длительность перерывов \_\_\_ недель.

Нежелательные реакции на лечение Сталораль аллерген клещей выявлены?  Нет  Да

Если да, укажите дату, длительность и форму реакции: \_\_\_\_\_

Даны рекомендации продолжить лечение в дозе \_\_\_ нажатий 300 ИР/мл,  ежедневно  3 раза в неделю. Также рекомендовано: \_\_\_\_\_

Явка «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_

Врач \_\_\_\_\_  
(подпись, и.о.)

Рис. 1. План ведения пациента, получающего слАСИТ аллергенами КДП

семьи на лечение, обсуждает перспективы на ближайшие несколько месяцев терапии.

В завершение каждого года лечения составляется эпикриз в качестве необходимой документации на пациента, получающего длительное, этапное лечение (рис. 2).

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral аллерген клещей**

**Визит № \_\_\_:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



**ПРОДОЛЖЕНИЕ АСИТ, \_\_\_ лет \_\_\_ месяцев от начала лечения**

Поддерживающая доза \_\_\_ нажатий 300 ИР/мл,  ежедневно  3 раза в неделю

Перерывы в применении Сталорали:  Нет  Да, общая длительность перерывов \_\_\_ недель.

Нежелательные реакции на лечение Сталораль аллерген клещей выявлены?  Нет  Да

Если да, укажите дату, длительность и форму реакции: \_\_\_\_\_

Даны рекомендации продолжить лечение в дозе \_\_\_ нажатий 300 ИР/мл,  ежедневно  3 раза в неделю. Также рекомендовано: \_\_\_\_\_

Явка «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_

Врач \_\_\_\_\_  
(подпись, и.о.)

Рис. 2. Этапный эпикриз после курса АСИТ Staloral клещи домашней пыли

Эпикриз также содержит минимальную область для заполнения и упрощенный выбор ответа из готовых вариантов, что экономит время врача. Эпикриз сохраняет информацию о сроках лечения, рабочих дозах, комплаенсе, переносимости. Сводная таблица клинических проявлений АР, БА и требуемой базисной и экстренной терапии до начала и в ходе лечения используется для комплексной оценки эффективности АСИТ.

План ведения применяли в течение трех лет (2017–2020 гг.) в 5 аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга.

Для обработки результатов использовали пакет программ Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ( $\pm\sigma$ ); остальные – в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для оценки различий количественных показателей выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). При сравнении долей пациентов в разных группах использовали критерий хи-квадрат. Все различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

В основную группу включены 218 пациентов: 67,4% (147 человек) мальчики, медиана возраста 11,33 года [7,26; 15,46], доля пациентов с БА – 43,1% (94 ребенка, 85,1% из которых было мальчиков). слАСИТ аллергенами КДП пациенты получали в период с 2013 по 2020 г.

В группу сравнения вошли 56 пациентов, которые получали лечение у врачей-аллергологов,

применявших при ведении пациентов План: 71,4% (40 человек) – мальчики, 28,6% – девочки, медиана возраста 9,29 года [6,13; 15,93], доля пациентов с БА – 78,6% (44 ребенка, 72,7% мальчиков).

Таким образом, всего проанализировано 274 клинических случая.

Обработка полученных данных анкетирования и выборочная верификация историй болезни проведены в период с марта по май 2020 г.

Данные о сохранении пациентов на слАСИТ аллергенами КДП представлены в табл. 1. За 100% приняты все пациенты, начавшие лечение (то есть получившие как минимум первую дозу аллерговакцины).

Отметим умеренную частоту выбывания с лечения по результатам 1-го и 2-го года терапии (через

нагрузка на семью по-прежнему высока. За 3–4 года наблюдения нарастает роль организационных причин (переезд пациента, смена лечащего врача, семейные перемены и др.). Нежелательные явления, связанные с АСИТ, не являются поводом для прерывания лечения в эти сроки, что подчеркивает важность своевременной работы по выявлению и устранению нежелательных явлений на ранних этапах АСИТ (как правило, в течение первого месяца и на протяжении первого года лечения).

Практикующие детские аллергологи применяют следующие способы удержания пациентов на слАСИТ:

– регулярные визиты пациента на осмотр по установленному врачом графику – 94%;

**Таблица 1. Доля пациентов, продолжающих лечение слАСИТ аллергенами КДП (по годам)**

Группа	Завершенный год лечения			
	1-й год, n (%)	2-й год, n (%)	3-й год, n (%)	4-й год, n (%)
Основная (n=218)	170 (77,98)	158 (72,47)	114 (52,29)	32 (14,67)
«План» (n=56)	47 (83,92)	44 (78,57)	39 (69,64)	НО*
Различие между группами достоверно (p)	Нет (0,18)	Нет (0,067)	Да (0,031)	–

\*Примечание. НО – не оценивали.

2 года от начала лечения более 70% пациентов продолжали его). В то же время в основной группе не более половины пациентов (52,29%) проходят 3 полных года терапии, что составляет минимальный курс лечения. За небольшим исключением врачи не проводят слАСИТ аллергенами КДП курсом в течение 4 лет и более. На протяжении первых двух лет лечения между группами не получено различий, однако тренд на преимущество группы вмешательства заметен уже с первого года. На сроке лечения в три года различие в пользу группы врачей, использовавших План, достигает статистической значимости (52,3% против 69,4%,  $p=0,031$ ).

Основные причины выбывания пациентов с терапии на 1–2-м году лечения представлены в табл. 2 и на рис. 3. Для пациента могло иметь значение более одной причины одновременно, но не более трех.

Среди возможных причин выбывания пациентов в первые 2 года лечения отчетливо лидируют финансовые затруднения; значима доля дисциплинарных нарушений и рецидивирующих респираторных инфекций. Отметим относительную редкость нежелательных явлений, вызванных АСИТ, как причины прекращения лечения и невысокую частоту рецидивирующих обострений основного аллергического заболевания.

В большинстве случаев врач совместно с семьей пациента принимают решение о прекращении АСИТ после проведенных 3 лет терапии в связи с наступлением ее клинического эффекта. У пациентов, проходящих 3–4-й год терапии, финансовая

– доступность для пациента быстрого попадания на осмотр в кабинет (особые условия приоритета для пациентов, получающих АСИТ) – 72,6%;

– активные телефонные контакты с семьей, которые выполняет медсестра или врач по установленному графику, – 72,6%;

– доступность врача на мобильной связи – 56%;

– выдача письменных обучающих материалов (памяток, листовок) – 53% врачей.

Таким образом, до начала апробации Плана 94% аллергологов поддерживали мысль о важности регулярных визитов пациента по установленному графику.

В группе аллергологов, применявших при ведении пациентов План в течение 3 лет, отмечено улучшение удержания пациентов в лечении на 2-й и 3-й год терапии в сравнении с общей группой (на 3-й год терапии: «удержание» пациентов 69,64% против 52,29% у пациентов, в ведении которых не применяли План, различие статистически значимо,  $p=0,031$ ) – данные приведены в табл. 1.

100% врачей, участвовавших в апробации, отметили удобство и рациональность применения Плана.

## Обсуждение

Круглогодичный протокол лечения АСИТ аллергенами КДП требует постоянного длительного соблюдения лечебного режима. АСИТ относится к виду терапии, наиболее уязвимой в плане удержания пациентов в лечении [12]. По наблюдениям Senna и соавт., режим применения слАСИТ (круглогодичный vs предсезонно-сезонный) не оказывал

**Таблица 2. Причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ аллергенами КДП, в % от числа выбывших**

Причины	A	B	C	D	E	F	G	H
Выбывание пациентов в первые два года терапии	36,1	11,1	73,6	44,4	15,3	48,6	26,4	Неприменимо
Выбывание пациентов в третий и четвертый годы терапии	30,6	0	51,8	22,4	9,4	34,7	40	46,5

Примечание. А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, переезд пациента); H – эффект достаточен после 3 лет терапии.

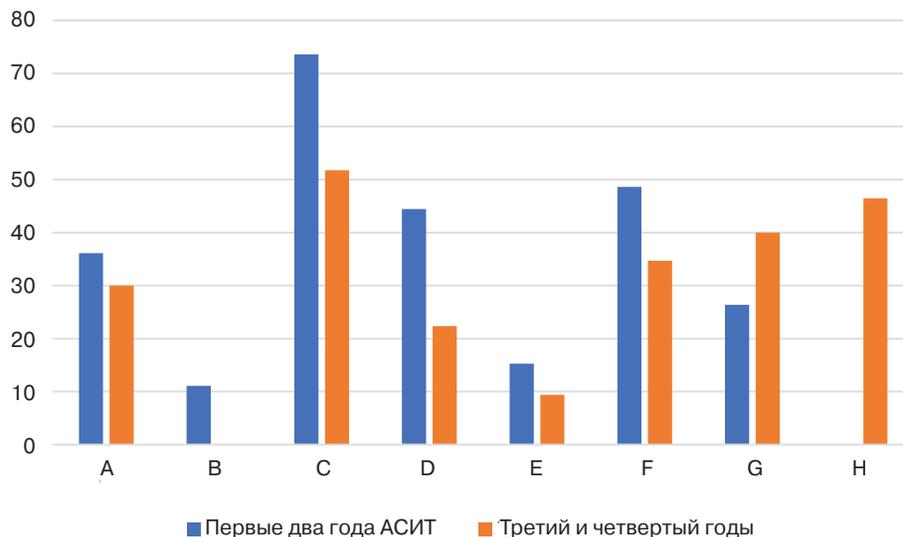


Рис. 3. Причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ аллергенами КДП, в % от числа выбывших. А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, переезд пациента); H – эффект достаточен после 3 лет терапии

влияния на вероятность выбывания пациентов [11]. Тем не менее прерывистый предсезонно-сезонный протокол АСИТ аллергенами пыльцы березы представляется более логичным и приятным для пациента и врача в плане мотивации к лечению: лечение начинается за определенный период до начала сезона цветения (и рассматривается как подготовка, «профилактика» к сезону), продолжение лечения в сезон цветения также обосновано. Цикличность курсов терапии и строгая их привязка к срокам цветения березы значимо поддерживают мотивацию к регулярному лечению. Предварительно мы ожидали лучших результатов удержания в лечении пациентов, получающих АСИТ пыльцой березы. Действительно, нами получены несколько лучшие результаты сохранения пациентов в лечении при АСИТ пыльцой березы (за исключением общей закономерности проводить лечение не более 3 лет подряд в обеих группах): данные представлены в табл. 3, статистическое сравнение групп не проводилось.

Необходимо отметить относительно низкую частоту выбывания с лечения пациентов детских

аллергологов Санкт-Петербурга по результатам 1 и 2 лет проведения слАСИТ аллергенами КДП (через 2 года лечение продолжают 72,47% пациентов). Полученные данные отражают в первую очередь эффективность применяемых методов удержания в лечении.

Однако необходимый «минимум» в 3 года терапии, позволяющий рассчитывать на значительный и стойкий лечебный эффект, завершают не более половины пациентов (52,29%).

Лишь очень небольшая часть пациентов (14,67%) проходит 4 года терапии. Таким образом, уязвимы в плане удержания пациентов в лечении все годы терапии.

Ранние сроки и поздние сроки имеют свои преобладающие причины для приостановки лечения. На ранних сроках важны финансовые затруднения в приобретении аллерговакцины, которые можно приравнять к недостатку мотивации на лечение. Значима доля дисциплинарных нарушений (та же причина) и рецидивирующих респираторных инфекций. На сроках лечения в 3 года и более в

**Таблица 3. Доля пациентов, продолжающих слАСИТ пылью березы и аллергенами КДП, по годам (сохранение на лечении в процентах от числа пациентов, начавших терапию). Данные настоящего исследования и предыдущего, построенного по сходному дизайну**

Аллерген	Продолжительность терапии			
	1 год	2 года	3 года	4 года
Береза	92,76%	85%	63,11%	11,03%
КДП	77,98%	72,47%	52,29%	14,67%

большинстве случаев врач совместно с семьей пациента принимают решение о прекращении АСИТ, так как в этот период появляются явные признаки эффективности проведенного лечения. На поздних сроках терапии закономерно не имеют большого влияния нежелательные эффекты; влияние этого фактора максимально на ранних сроках терапии; также обращает на себя внимание отсутствие значимости фактора «частые респираторные инфекции». Возможно, последнее связано с тем, что на фоне обусловленного АСИТ уменьшения выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях снижается частота острых респираторных инфекций и частота/длительность индуцированных вирусом обострений АР и БА.

Причина «неэффективность лечения» не лидирует по значимости как на ранних, так и на поздних сроках терапии. Дизайн настоящего исследования не позволяет оценивать эффективность слАСИТ аллергенами КДП. Следует, однако, заметить, что в данном исследовании в обеих группах начали лечение 274 пациента. За 2 года терапии выбыли 52 человека, среди которых неэффективность лечения (как одна из причин выбывания) зарегистрирована в 30–36% случаев. Косвенно это свидетельствует о весьма высокой эффективности лечения для общей группы включенных пациентов. Необходимо подчеркнуть, что методология регистрации наличия или отсутствия положительного эффекта слАСИТ аллергенами КДП, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении и выходит за рамки настоящего исследования.

До начала апробации Плана 94% врачей считали необходимыми регулярные визиты пациента на осмотр по установленному врачом графику. Детские аллергологи, таким образом, придавали большое значение упорядочиванию и планированию ведения пациента на протяжении длительного проведения слАСИТ аллергенами КДП, причем в большей степени, чем при проведении предсезонно-сезонного курса лечения пылью березы (62,1%). Однако общепринятого графика визитов не существовало. После введения Плана его целесообразность и удобство подтвердили все врачи, участвовавшие в апробации. План напрямую служит цели удержания пациента на лечении. Так, План предусматривает контрольный визит на этапе достижения высокой

поддерживающей дозы аллергена (Визит 3, см. рис. 1). Этот визит на сроках 9–28 дней от начала терапии предназначен для определения режима поддерживающей терапии, выявления нежелательных явлений, профилактики выбывания пациента с лечения. Ежегодный эпикриз помогает оценить степень приверженности пациента лечению и позволяет оценить наступление терапевтического эффекта слАСИТ аллергенами КДП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Ссылка активна на 10.04.2020.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy*. 2008;63:8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
3. Гайдук ИМ, Коростовцев ДС, Шапорова НЛ, Трусова ОВ, Брейкин ДВ. Современная терапия аллергического ринита у детей: сравнительное исследование топических препаратов. *Земский врач*. 2012;5(16):25-27 [Gaiduk IM, Korostovtsev DS, Shaporova NL, Trusova OV, Breykin DV. Contemporary therapy of allergic rhinitis in children: a comparative study of topical medications. *Zemskiy vrach*. 2012;5(16):25-27 (In Russ.)].
4. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2103. Доступно по: [www.raaci.ru](http://www.raaci.ru). Ссылка активна на 10.12.2018 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii. 2013 (In Russ.)].
5. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:765-798. DOI: 10.1111/all.13317.
6. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126:969-975. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.030.
7. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1825-1848. DOI: 10.1111/all.13208.
8. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597-1631. DOI: 10.1111/all.13201.
9. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy:

- House dust mite driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855-873. DOI: 10.1111/all.13749.
10. Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:381-387. DOI: 10.2147/PPA.S118368.
11. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:668-669. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.045.
12. Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. 2013;68:1193-1195. DOI: 10.1111/all.12198.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Трусова Ольга Валерьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академ. Черноуцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академ. И.П. Павлова. Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: o-tru@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-0854-1536

**Камаев Андрей Вячеславович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академ. И.П. Павлова. Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: andykkam@mail.ru  
ORCID ID 0000-0001-9654-3429

**Макарова Ирина Вадимовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноуцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академ. И.П. Павлова. Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: allergist\_PI@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-4740-880X

**Trusova Olga Valerievna**, MD, PhD, Associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov University. 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation.  
E-mail: o-tru@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-0854-1536

**Kamaev Andrey Vyacheslavovich**, MD, PhD, Associate professor, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University. 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.  
E-mail: andykkam@mail.ru  
ORCID ID 0000-0001-9654-3429

**Makarova Irina Vadimovna**, MD, PhD, Associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov University. 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.  
E-mail: allergist\_PI@mail.ru  
ORCID ID 0000-0002-4740-880X

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – О.В. Трусова, А.В. Камаев, И.В. Макарова.
- Сбор и обработка материала – О.В. Трусова, И.В. Макарова.
- Статистическая обработка данных – А.В. Камаев.
- Написание текста – О.В. Трусова.
- Редактирование – О.В. Трусова, А.В. Камаев.

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.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1360>

## Анализ генотипов и содержания интерлейкинов 17A, 17F в сыворотке крови детей с сочетанным течением аллергической бронхиальной астмы и аллергического ринита

Е.В. Просекова<sup>1</sup>, А.И. Турянская<sup>1</sup>, М.С. Долгополов<sup>1</sup>, О.Л. Жданова<sup>2</sup>, В.А. Сабыныч<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии; Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2

<sup>2</sup> ФГБУН Институт автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук; Российская Федерация, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, д. 5

**РЕЗЮМЕ.** Обоснование. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, одна из актуальных задач в раскрытии патогенетических звеньев аллергических заболеваний.

Цель. Определить частоту встречаемости генотипов полиморфных маркеров генов и охарактеризовать содержание интерлейкинов [interleukin (IL)] 17A и IL-17F в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 110 детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в возрасте 3–11 лет и 60 здоровых сверстников. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК с исследованием точек мутаций IL-17A в позиции 197 (G>A) и IL-17F в позиции 7488 (T>C). Содержание IL-17A и IL-17F в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом. Статистическая обработка данных по программе «Statistica 10», методы сравнения несвязанных групп по качественным признакам при равновесии Харди–Вайнберга с критерием хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Результаты. В группе здоровых детей анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов определил частоту встречаемости генотипов: IL-17A (G-197A) – гетерозиготный GA (63,333%), гомозиготный GG (36,667%); IL-17F (T-7488C) – гомозиготный TT (36,667%) и гетерозиготный CT (63,333%) и не определялись генотипы AA и CC. У детей с аллергическими заболеваниями определялись все генотипы: IL-17A (G-197A) – GG (11,818%), AA (19,091%) и GA (69,091%), IL-17F (T-7488C) – TT (5,454%), CC (35,455%) и CT (59,091%) с наибольшим удельным весом генотипа GG и генотипа TT. В исследуемых группах отсутствовали значимые различия количества в сыворотке крови IL-17A и IL-17F в зависимости от генотипа.

Заключение. У детей с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и здоровых сверстников в структуре встречаемости полиморфизмов генов IL-17A (G-197A) и IL-17F (T-7488C), в содержании IL-17A, IL-17F в сыворотке крови и риске развития заболевания зафиксированы значимые различия. Отмечено, что частота аллергического заболевания у детей с генотипами AA (IL-17A (G-197A)) и TT (IL-17F (T-7488C)) статистически значимо выше, а с генотипами GG и CC статистически значимо ниже, чем у детей с другими генотипами.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, интерлейкины 17A, 17F, бронхиальная астма, аллергический ринит, дети

**Для цитирования:** Е.В. Просекова, А.И. Турянская, М.С. Долгополов, О.Л. Жданова, В.А. Сабыныч. Анализ генотипов и содержания интерлейкинов 17A, 17F в сыворотке крови детей с сочетанным течением аллергической бронхиальной астмы и аллергического ринита. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):61–68. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1360>

*Для корреспонденции*

Просекова Елена Викторовна, д.м.н., профессор, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.  
E-mail: [pros.ev@mail.ru](mailto:pros.ev@mail.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

*For correspondence*

Prosekova Elena Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
E-mail: [pros.ev@mail.ru](mailto:pros.ev@mail.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

Статья поступила 25.05.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации А.Н. Пампурой

## Analysis of the genotypes and interleukins 17A, 17F blood levels in children with allergic bronchial asthma and allergic rhinitis

E.V. Prosekova<sup>1</sup>, A.I. Turyanskaya<sup>1</sup>, M.S. Dolgoplov<sup>1</sup>, O.L. Zhdanova<sup>2</sup>, V.A. Sabynych<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Prospekt Ostryakova, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Vladivostok, 690002, Russia

<sup>2</sup> FGBUN “Institute of Automation and Control Processes” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; 5, Radio str., Vladivostok, 690041, Russia

**ABSTRACT. Introduction.** The study of genes that control the activity of cytokines is one of the important issues in revealing the pathogenetic mechanisms of allergic diseases.

**Aims.** Determination of the frequency of occurrence of polymorphic gene markers genotypes and characterization of the interleukins 17A, 17F content in blood serum in children with bronchial asthma and allergic rhinitis.

**Materials and methods.** A comprehensive survey of 110 children with allergic diseases of 311 years old and 60 healthy peers. The material for genetic analysis was DNA with the study of mutation points of IL-17A at position 197 (G>A) and IL-17F 7488 (T>C). The content of IL-17A, IL-17F interleukins was measured by enzymelinked assay. For the statistical analysis we used the “Statistica 10”, methods for comparing unrelated groups of genotypes distributions to expected values at Hardy–Weinberg equilibrium with  $\chi^2$ .

**Results.** The frequency of occurrence of genotypes in a group of healthy children was as follows: IL-17A (G197A) – heterozygous GA (63,333%), homozygous GG (36,667%); IL-17F (T7488C) TT (36,667%), CT (63,333%), genotypes AA and CC weren't determined. In children with allergic diseases, all genotypes were determined: IL-17A (G197A), GG (11,818%), AA (19,091%) and GA (69,091%), IL-17F (T7488C), TT (5,454%), CC (35,455%) and CT (59,091%) with the highest specific gravity of the GG genotype and TT. There were no significant differences in IL-17A, IL-17F levels in the blood serum depending on the genotype.

**Discussion.** There were significant differences in the structure of the polymorphisms of the IL-17A, IL-17F genes, blood levels of IL-17A, IL-17F and the risk of the disease in allergic children and healthy peers. The frequency of allergic diseases in children with genotypes AA and TT is statistically higher, but with genotypes GG, CC is statistically lower than with other genotypes.

**Keywords:** genes polymorphism, interleukins 17A, 17F, bronchial asthma, allergic rhinitis, children

**For citation:** E.V. Prosekova, A.I. Turyanskaya, M.S. Dolgoplov, O.L. Zhdanova, V.A. Sabynych. Analysis of the genotypes and interleukins 17A, 17F blood levels in children with allergic bronchial asthma and allergic rhinitis. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):61-68. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1360>

В патогенезе аллергического воспаления ведущими являются изменения иммунного гомеостаза, определяющие тип иммунного реагирования и профиль продуцируемых цитокинов, модулирующие клеточную кооперацию и вторичные эффекты клеточной активации [1–5]. К генам, контролирующим тип иммунного ответа, развитие гиперчувствительности или толерантности, предрасположенность к разным формам течения болезни, относятся гены цитокинов. Мутации в генах, дефекты продукции и рецепции отдельных цитокинов составляют значимую часть иммуопосредованных механизмов развития и прогрессирования патологических процессов при аллергических заболеваниях [6, 7]. Индукция антигеном выработки, спектр и концентрация цитокинов в лимфоидной ткани регулируют дифференцировку Т-хелперов по различным профилям: Th1, Th2, Th9, Th17 [1, 2, 8, 9]. Наличие

полиморфизмов генов ассоциировано с изменением синтеза биохимических продуктов и определяет вариации содержания цитокинов в сыворотке крови при аллергических заболеваниях [4, 6, 7, 10].

При аллергических заболеваниях органов дыхания интерес представляет изучение патогенетической роли интерлейкина [interleukin (IL)] 17 (IL-17). Исследователи отмечают свойство IL-17A активировать продукцию  $\beta$ -дефензина 2, колониестимулирующего фактора для гранулоцитов, а увеличенная продукция IL-17A и IL-17F может инициировать воспаление в дыхательных путях и гиперреактивность эпителия легких. В ряде работ отмечена способность IL-17A стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в ремоделировании дыхательных путей при бронхиальной астме, а также то, что активация рецептора IL-17A в гладкомышечных клетках ды-

хательных путей может индуцировать синтез IL-8, обуславливающий миграцию нейтрофилов в бронхи и воспаление [1, 5, 11].

Н.И. Баранова и соавт. отмечают значимость генетических полиморфизмов IL-17 в патогенезе аллергических заболеваний, ассоциацию полиморфизма генов с дисбалансом продукции цитокинов и формированием той или иной формы аллергического заболевания [8].

При изучении патогенетических механизмов аллергических заболеваний актуальны исследования полиморфизма генов и генетических ассоциаций кандидатных генов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа, контролирующих проникновение и элиминацию антигенов, инициирующих различные этапы иммунопатогенеза, влияющих на течение и исход болезни. Одним из механизмов, определяющих вариабельность продукции цитокинов, является наличие однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с изменением синтеза биохимических продуктов у пациентов с различными аллергическими заболеваниями [4, 6, 7, 10, 11].

Характеристика встречаемости и значимости генетических полиморфизмов в регуляции продукции IL-17 позволит расширить представления о патогенезе и особенностях течения аллергических заболеваний органов дыхания у детей.

**Цель исследования** состояла в определении частоты встречаемости генотипов полиморфных маркеров генов и характеристика содержания интерлейкинов 17A, 17F в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Задачи исследования включали:

1. Анализ структуры полиморфизмов генов интерлейкинов 17A (G-197A) и 17F (T-7488C).
2. Оценку структуры генотипов интерлейкинов 17A, 17F у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания и у здоровых сверстников.
3. Изучение корреляции содержания цитокинов в сыворотке крови и структуры генотипа.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 170 детей в возрасте 3–11 лет, включая 110 детей с верифицированным диагнозом аллергической бронхиальной астмы (БА) в сочетании с аллергическим ринитом (АР) со средней степенью тяжести. Исследование проводили в межприступный период и у 60 сопоставимых по полу практически здоровых сверстников. Группа контроля наблюдалась в центре здоровья КГБУЗ «Владивостокский клинико-диагностический центр» (главный врач А.А. Кабиева). Верификация диагноза проводилась в соответствии с национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017), международными согласительными документами «Global strategy for asthma management and

prevention» (2018) и ARIA (2019) [1–3]. Критерии исключения из исследования: возраст до 3 лет и старше 11 лет, острое респираторное заболевание, интермиттирующее, легкое или тяжелое течение заболевания, приступный период, применение в 6 предшествующих месяцев иммунокорректирующих препаратов. Комплексное клинико-лабораторное обследование и наблюдение проведено на кафедре клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (ректор В.Б. Шуматов). В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266, дизайн исследования одобрен Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, родителями подписаны информированные добровольные согласия.

Содержание интерлейкинов IL-17A и IL-17F в сыворотке крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа реактивами eBiociens (Bender Medsystems GmbH, Австрия); порог чувствительности 0,5 пг/мл.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбраны точки мутации IL-17A в позиции 197 (G>A) и IL-17F в позиции 7488 (T>C). Выделение общей ДНК из лейкоцитов крови проводилось с использованием органического растворителя хлороформа наборами Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США).

Для типирования однонуклеотидных полиморфизмов генов интерлейкинов 17 применяли метод полимеразной цепной реакции с плавлением продуктов реакции в присутствии примыкающих олигонуклеотидов с генотипированием полиморфизмов IL-17A (G-197A) rs22759133 и IL-17F (T-7488C) rs763780. Амплификация проводилась с использованием детектирующего амплификатора в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск) и стандартных наборов праймеров научно-производственной фирмы «Литех» – «SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия, проходящего в ультрафиолетовом свете.

Детекция осуществлялась в окрашенном бромистым этидием агарозном геле методом горизонтального электрофореза. Фотофиксация проводилась с помощью системы гель-документирования VersaDoc Model 4000 (Bio-Rad, США).

Для статистической обработки цифровых данных использовали методы описательной, параметрической и непараметрической статистики программы

«Statistica 10» с подсчетом среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), доверительного интервала (ДИ), медианы (Me) 25–75%, коэффициента достоверности показателя (t) и различий (t и p) с критическим уровнем значимости  $p < 0,05$ . Исследовали связи коэффициентом ранговой корреляции Спирмена и проверку нормальности распределения значением признака (Shapiro–Wilk, s). Объем выполненных исследований позволил оценить результаты с достоверностью 95–99%. При сравнении двух выборочных средних в пределах одной выборки использовали критерий Вилкоксона, при сравнении групп между собой – критерий Манна–Уитни. Показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Для обработки цифровых данных использовали методы сравнения несвязанных групп по качественным признакам, оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

## Результаты

В группе здоровых детей анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов IL-17A (G-197A) и IL-17F (T-7488C) определил следующую структуру генотипов: по IL-17A – гетерозиготный GA (63,333%), гомозиготный GG (36,667%); по IL-17F – гомозиготный – TT (36,667%) и гетерозиготный – CT (63,333%) и не определялись генотипы IL-17A (G-197A) AA и IL-17F (T-7488C) CC.

Исследование полиморфизмов генов цитокинов IL-17A (G-197A) и IL-17F (T-7488C) у детей с БА и АР выявило следующее распределение генотипов: IL-17A гомозиготные – GG (11,818%), AA (19,091%) и гетерозиготный – GA (69,091%), IL-17F – гомозиготные TT (5,454%), CC (35,455%) и гетерозиготный – CT (59,091%). У детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания определялись все

генотипы (табл. 1), с наибольшим удельным весом генотипа GG (IL-17A (G-197A)) и генотипа TT (IL-17F (T-7488C)).

У детей с БА и АР зафиксированы самые высокие значения содержания IL-17A в сыворотке крови при генотипе AA со средней величиной  $160,369 \pm 19,560$  пг/мл и доверительными интервалами 127,899–192,839 пг/мл. У детей с генотипом GA данные показатели составляли  $132,487 \pm 6,650$  пг/мл и 121,447–143,526 пг/мл, при генотипе GG –  $141,900 \pm 16,714$  и 114,154–169,645 соответственно при  $p > 0,05$ .

Результаты исследований содержания IL-17F в сыворотке крови детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания при различных генотипах выявили наиболее высокие уровни у детей при гомозиготном генотипе TT со средними показателями  $54,617 \pm 14,346$  пг/мл и ДИ 30,803–78,431 пг/мл. Вариации в показателях содержания IL-17F в сыворотке крови у детей с разными генотипами не достигали значимых различий.

Для определения статистической значимости различия по генотипам у здоровых детей и детей с БА и АР проводили тестирование двух гипотез с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона:

1. Являются ли фактором риска аллергических заболеваний органов дыхания генотипы IL-17A (G-197A) – AA, IL-17F (T-7488C) – CC и сочетание этих двух генотипов.

2. Являются ли фактором, снижающим риск заболевания, генотипы IL-17A (G-197A) – GG, IL-17F (T-7488C) – TT и сочетание этих двух генотипов.

При проверке первой гипотезы, отвечая на вопрос, имеются ли статистически значимые различия по генотипам у здоровых детей и детей с БА и АР по генотипам IL-17A, число степеней свободы равно 2, и значение критерия  $\chi^2$  составило 16,419 (критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p = 0,01$  составляет 9,21), что определяет статистически значимый уровень –  $p < 0,001$ . Связь между факторным и

**Таблица 1. Структура полиморфизмов и частота генотипов IL-17A и IL-17F у детей с БА и АР, здоровых сверстников**

Встречаемость генотипов абсолютные значения						
Исследуемые группы и число наблюдений (n)	Генотипы IL-17A (G-197A)			Генотипы IL-17F (T-7488C)		
	AA	GA	GG	CC	CT	TT
Дети с БА и АР (n=110)	21	76	13	39	65	6
Здоровые дети (n=60)	0	38	22	0	38	22
Частоты генотипов						
	Генотипы IL-17A (G-197A)			Генотипы IL-17F (T-7488C)		
	AA	GA	GG	CC	CT	TT
Дети с БА и АР (n=110)	0,19	0,69	0,12	0,35	0,59	0,05
Здоровые дети (n=60)	0,00	0,63	0,37	0,00	0,63	0,37

результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p < 0,01$ .

По генотипам IL-17F – число степеней свободы равно 2, значение критерия  $\chi^2$  составило 33,269 и определило, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима ( $p < 0,001$ ). Определено, что отличия высоко значимы как по генотипам IL-17A, так и по генотипам IL-17F.

При проведении анализа связи генотип-заболевание использовали попарные сравнения и критерий Фишера, вычисляли, являются ли генотипы IL-17A (G-197A) AA и IL-17F (T-7488C) CC факторами риска по рассматриваемому заболеванию. Получено  $p = 0,0024$ , что позволяет сделать вывод о наличии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от воздействия фактора риска. Частота наличия заболевания у детей с генотипом IL-17A (G-197A) AA статистически значимо выше, чем у детей с другими генотипами, и частота наличия заболевания у детей с генотипом IL-17F (T-7488C) CC статистически значимо выше, чем у детей с другими генотипами.

При оценке гипотезы, являются ли генотипы GG (IL-17A (G-197A)) и TT (IL-17F (T-7488C)) факторами снижения риска по заболеванию, используя критерий  $\chi^2$  Пирсона, получили данные  $p < 0,001$ . Частота наличия заболевания у детей с генотипами GG и TT статистически значимо ниже, чем у детей с другими генотипами.

Регрессионный анализ связи генотипа и количества IL-17A в сыворотке крови зафиксировал статистически значимую зависимость от обоих генотипов, но в целом регрессия с очень низким коэффициентом детерминации ( $R^2 = 0,31$ ). Это иллюстрирует, что зависимость от генотипа объясняет меньшую часть вариации зависимой переменной и около 70% вариации уровня IL-17A связаны с другими факторами, которые не учитывались.

В регрессионном анализе связи генотипа и количества IL-17F в сыворотке крови коэффициент детерминации ( $R^2 = 0,06$ ) и значима только константа.

Учитывая, что группа контроля здоровых детей отличалась по генотипическому составу от группы детей с БА и АР, был проведен сравнительный анализ показателей содержания IL-17A и IL-17F в сыворотке крови у детей с различными генотипами при аллергопатологии (табл. 2).

Сравнение уровней содержания IL-17A, IL-17F в сыворотке крови у детей с БА и АР при различных генотипах значимых различий в показателях не выявило.

Достоверные отличия в показателях содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови были связаны с наличием или отсутствием заболевания. У детей с аллергопатологией в сыворотке крови показатели содержания IL-17A достоверно выше, чем у здоровых сверстников (Me – 119,500 и LQ-HQ – 101,900–143,000 в пг/мл против 23,900 и 20,100–27,600 пг/мл соответственно при  $t = 4,959$  и  $p < 0,001$ ); вариации по показателям IL-17F без значимости различий (28,85 и 25,54–40,29 пг/мл против 25,50 и 22,60–28,58 пг/мл соответственно при  $t = 1,479$  и  $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

БА и АР – мультифакториальные заболевания, при которых предрасположенность и развитие сопряжено со сложным взаимодействием множества генов и факторов внешней среды [1–3]. Поиск генетических маркеров, контролирующих иммунные патогенетические звенья аллергических заболеваний, одна из актуальных задач. К перспективным направлениям исследований относят выявление ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием и тяжестью течения аллергических заболеваний [4, 7, 9, 10]. Полиморфизм единичных

Таблица 2. Показатели содержания IL-17A, IL-17F в сыворотке крови у детей с БА и АР с разными генотипами

№ п/п	Исследуемый цитокин, генотипы и число наблюдений		Содержание IL-17A, IL-17F в сыворотке крови	
			Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ) в пг/мл и достоверность различий между генотипами (t, p)	
1	IL-17A (G-197A)	AA (n=21)	123,5 (102,50–206,90)	AA – GA 0,899 $p > 0,05$
		GA (n=76)	115,15 (91,38–146,20)	AA – GG 0,517 $p > 0,05$
		GG (n=13)	117,4 (117,40–134,10)	GA – GG 0,222 $p > 0,05$
2	IL-17F (T-7488C)	CC (n=39)	28,36 (25,23–37,55)	CC – CT 0,941 $p > 0,05$
		CT (n=65)	28,31 (25,54–39,41)	CC – TT 1,068 $p > 0,05$
		TT (n=6)	45,945 (32,53–50,43)	TT – CT 0,446 $p > 0,05$

нуклеотидов считается наиболее частым изменением структуры генов, при котором какой-либо генетический признак в организме существует в нескольких формах, что приводит к сосуществованию более одного морфологического типа в одной популяции [5, 7, 9]. Актуальны исследования и поиск генетических маркеров, ассоциированных с предрасположенностью к заболеванию или неэффективностью терапии, что обусловлено требованиями персонализированной терапии. В настоящее время активно исследуются при различных иммуноопосредованных заболеваниях, включая аллергические болезни, полиморфизмы генов семейства интерлейкина 17. Интерлейкины 17A и 17F играют значительную роль в защите организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, но чрезмерная продукция данных цитокинов сопряжена с иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями [5, 11–13].

В литературных источниках говорится о сотне найденных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов генов IL-17A, IL-17F при многочисленных и иногда разноречивых данных. Lee и соавт. и О.В. Вдович отметили, что замены, расположенные в минорных аллелях генов IL-17A rs22759133 (G/A) и rs3819024 (A/G), находятся в промоторной области гена IL-17A вблизи мотивов, связанных с ядерными факторами активированных Т-клеток и данный участок нужен для экспрессии гена IL-17A, а замена в аллели rs22759133 нуклеотида G в положении 197 на A приводит к повышенной продукции цитокина [12, 13].

В литературных источниках представлены иногда противоречащие данные о полиморфизме генов цитокинов и их значимости при реализации различных заболеваний. Vazzi и соавт. (2011) у пациентов с БА, проживающих в Саудовской Аравии, выявили гипопродукцию IL-17F у носителей генотипа СТ [5]. В исследованиях Е.М. Костиной и соавт. в группе пациентов с инфекционно-зависимой БА фиксировался максимальный уровень содержания IL-17A в сыворотке крови у носителей гетерозиготного генотипа GA (IL-17A (G-197A) rs22759133) [4]. Li и соавт. отметили ассоциацию повышенной продукции IL-17A у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В с генотипом GG (IL-17A (G-197A) rs22759133) [14].

Проведенный нами анализ взаимосвязи полиморфизма генотипа и особенностей продукции интерлейкинов IL-17A и IL-17F в исследуемых группах зафиксировал статистически значимую зависимость повышения уровня IL-17A в сыворотке крови при генотипах AA и GA (IL-17A (G-197A) rs22759133), но регрессия имела низкий коэффициент детерминации, и особенности генотипа объясняют только около 30% вариации количества IL-17A. Регрессионный анализ зависимости уровня IL-17F в сыворотке

крови от генотипов CC, CT, TT (IL-17F (T-7488C) rs763780) определил значимость константы и то, что большая часть вариации количества IL-17F не связана с генотипом.

В нашем исследовании полученные данные о различиях в структуре и частоте встречаемости генотипов интерлейкинов IL-17A, IL-17F согласуются с данными исследования Н.А. Миромановой [15]. При исследовании значения полиморфизма гена интерлейкина 17A в патогенезе гриппа у детей и распространенности генотипов гена IL-17A (G-197A) показано, что в группе 200 здоровых детей редко встречался генотип AA (только у 1%), но он выявлялся у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни [15].

Н.И. Баранова и соавт. при изучении роли полиморфизма генов цитокинов в патогенезе хронической крапивницы отметили, что генотип GG IL-17A гораздо реже встречался у пациентов с крапивницей по сравнению с группой практически здоровых лиц [8]. Исследователи зафиксировали, что у пациентов с хронической аллергической крапивницей повышенные показатели IL-17A в сыворотке крови чаще ассоциировались с гомозиготным носительством AA (по сравнению с контрольной группой) и гетерозиготным носительством GA по сравнению с группой пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Сделан вывод, что выявленные различия полиморфизма генов цитокинов свидетельствуют о различиях молекулярно-генетических основ формирования разных форм иммуноопосредованных заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2019. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Ссылка активна на 20.05.2020.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва: Оригинал-макет. 2017:160.
3. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG et al. 2019 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019. DOI: 10.1111/all.13805.
4. Костина ЕМ, Молотилова БА, Левашова ОА, Осипова МВ. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17A и ТНФ-α у больных с инфекционно зависимой бронхиальной астмой. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2013;1:53-58.
5. Bazzi MD, Sultan MA, A Tassan N, Alanazi M, A-Amri A, A-Hajjaj MS, A-Muhsen S, Alba-Concepcion K, Warsy A. Interleukin 17A and F and asthma in Saudi Arabia: gene polymorphisms and protein levels. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(7):551-555.
6. Nie W, Meng L, Wang X, Xiu. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2014;24(5):324-330.
7. Zhang Suqin, Li Yuqin, Liu Yufe. Interleukin-4-589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: A Meta-Analysis. *Inflammation*. 2015;38(3):1207-1212.

8. Баранова НИ, Левашова ОА, Коженкова СВ. Изучение роли полиморфизма генов цитокинов в патогенезе хронической крапивницы. Медицинская иммунология. 2015;17(2):167-172. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-2-167-172.
9. Брагина ЕЮ, Фрейдin МБ, Бабушкина НП и соавт. Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза. Медицинская генетика. 2017;16(1):20-24.
10. Смольникова МВ, Фрейдin МБ, Смирнова СВ. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. Медицинская иммунология. 2017;19(5):605-614. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
11. Костина ЕМ, Молотилоv БА, Баранова НИ, Левашова ОА. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ФНО- $\alpha$  у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-зависимой бронхиальной астмы. Аллергология и иммунология. 2013;14(1):5-9.
12. Lee YH, Bae SC. Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: A metaanalysis. Postgrad Med J. 2017;93:465-471. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2016-134637.
13. Вдович ОВ. Ювенильный ревматоидный артрит: молекулярно-генетические факторы риска, особенности течения в зависимости от полиморфизма гена IL-17. Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. 2011;2:168-170.
14. Li N, Zhu Q, Li Z et al. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. Mol Carcinog. 2014;53(6):447-457. DOI: 10.1002/mc.21992.
15. Миpоманова НА. Значение полиморфизма гена интерлейкина-17 (IL-17A G-197A, IL-17F HIS161ARG) в патогенезе гриппа у детей. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2013;6(94):33-37.
4. Kostina EM, Molotilov BA, Levashova OA, Osipova MV. The study of polymorphism of cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNF- $\alpha$  in patients with infectious dependent bronchial asthma. Immunopathology, allergology, infectology. 2013;1:53-58 (In Russ.).
5. Bazzi MD, Sultan MA, A Tassan N, Alanazi M, A-Amri A, A-Hajjaj MS, A-Muhsen S, Alba-Concepcion K, Warsy A. Interleukin 17A and F and asthma in Saudi Arabia: gene polymorphisms and protein levels. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(7):551-555.
6. Nie W, Meng L, Wang X, Xiu. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. Journal of investigational allergology & clinical immunology 2014;24(5):324-330.
7. Zhang Suqin, Li Yuqin, Liu Yufe. Interleukin-4-589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: A Meta-Analysis. Inflammation. 2015;38(3):1207-1212.
8. Baranova NI, Levashova OA, Kozhenkova SV. Studies on the role of cytokines polymorphism in pathogenesis of chronic urticaria. Medical Immunology. 2015;17(2):167-172 (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-2-167-172.
9. Bragina EY, Freidin MB, Babushkina NP et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis. Medical Genetics. 2017;16(1):20-24 (In Russ.).
10. Smolnikova MV, Freidin MB, Smirnova SV. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopic bronchial asthma. Medical Immunology. 2017;19(5):605-614 (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
11. Kostina YeM, Molotilov BA, Baranova NI, Levashova OA. Osobennosti polimorfizma genov tsitokinov IL-4, IL-10, IL-17A i FNO- $\alpha$  u bolnykh s razlichnymi kliniko-patogeneticheskimi variantami infektsionno-zavisimoy bronkhialnoy astmy. Allergology and immunology. 2013;14(1):5-9 (In Russ.).
12. Lee YH, Bae SC. Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: A metaanalysis. Postgrad Med. 2017;93:465-471. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2016-134637.
13. Vdovich OV. Yuvenilny revmatoidny artrit: molekulyarno-geneticheskiye faktory riska, osobennosti techeniya v zavisimosti ot polimorfizma gena IL-17. Rossiya molodaya: peredovyye tekhnologii – v promyshlennost. 2011;2:168-170 (In Russ.).
14. Li N, Zhu Q, Li Z et al. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. Mol Carcinog. 2014;53(6):447-457. DOI: 10.1002/mc.21992.
15. Miromanova NA. Znachenije polimorfizma gena interleykina-17 (IL-17A G-197A, IL-17F HIS161ARG) v patogeneze grippa u detey. Byulleten VSNTS SO RAMN. 2013;6(94):33-37 (In Russ.).

## REFERENCES

## Информация об авторах / Information about the authors

**Просекова Елена Викторовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.  
E-mail: pros.ev@mail.ru, моб.  
Тел.: +7 (908) 993-09-04  
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

**Турьянская Алина Ивановна** – ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

**Prosekova Elena Viktorovna** – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.  
E-mail: pros.ev@mail.ru, mobile phone +7 (908) 993-09-04  
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

**Turyanskaya Alina Ivanovna** – Teaching Assistant of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution

Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.  
E-mail: alinakld@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6993-9575

**Долгополов Максим Сергеевич** – ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.  
E-mail: gades.med@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-4657-6868

**Жданова Оксана Леонидовна** – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник ФГБУН Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук. Российская Федерация, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, д. 5.  
ORCID ID: 0000-0002-3090-986X

**Сабыныч Виталий Александрович** – к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.  
E-mail: irinidi@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-3874-6433

of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.  
E-mail: alinakld@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6993-9575

**Dolgoplov Maxim Sergeevich** – Teaching Assistant of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.  
E-mail: gades.med@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-4657-6868

**Zhdanova Oksana Leonidovna** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, senior research associate FGBUN “Institute of Automation and Control Processes” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; 5, str. Radio, Vladivostok, 690041, Russian Federation.  
ORCID ID: 0000-0002-3090-986X

**Sabynych Vitaly Alexandrovich** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.  
E-mail: irinidi@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-3874-6433

#### Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – Е.В. Просекова.
- Сбор и обработка материала – А.И. Турянская, М.С. Долгополов.
- Статистическая обработка данных – А.И. Турянская, О.Л. Жданова.
- Написание текста – Е.В. Просекова, В.А. Сабыныч.
- Редактирование – Е.В. Просекова.

#### 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

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



# Никсар®

## Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы<sup>1</sup>



RU-NIX-01-2020-V01-print Одобрено: апрель 2020

## Никсар улучшает качество жизни<sup>2-4</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.**

**МНН: Биластин.** Лекарственная форма: таблетки, 20мг.

**Показания к применению:** Симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита: для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; Симптоматическое лечение крапивницы для уменьшения кожного зуда и сыпи.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания.

Применение препарата Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудного вскармливания рекомендуется прекратить.

**Способ применения и дозы:** Внутрь. Если врачом не предписано иначе, для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы рекомендуются следующие дозы препарата Никсар®: Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар®, что соответствует 20 мг биластина, один раз в сутки. Максимальная суточная доза биластина составляет 20 мг.

Таблетку принимают за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. При аллергическом риноконъюнктивите препарат Никсар® применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При сезонном аллергическом риноконъюнктивите лечение может быть прекращено после исчезновения симптомов. При повторном появлении симптомов лечение можно возобновить. При круглогодичном аллергическом риноконъюнктивите лечение может продолжаться в течение периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение препаратом Никсар® продолжают до исчезновения или облегчения симптомов.

**Побочные эффекты:** в клинических исследованиях у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у плацебо.

**У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов Р-гликопротеина.**

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар®. Информация для специалистов здравоохранения

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 30.10.2019

<sup>2</sup> Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

<sup>3</sup> Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

<sup>4</sup> Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

# АЛЛЕРВЭЙ

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН 5МГ



ИННОВАЦИОННЫЙ АНТИГИСТАМИННЫЙ  
препарат **без седативного\***  
**эффекта по доступной цене**



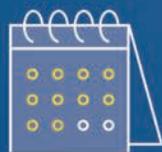
Стойкий результат  
в течение 24-х часов<sup>1</sup>



Меньшая  
фармаконагрузка<sup>2</sup>



Не оказывает  
седативного\*  
эффекта<sup>1</sup>



Возможность  
длительного приема<sup>3</sup>



Активный  
метаболит<sup>4</sup>



№10

№30

Выгодная  
упаковка



\* Седация — это погружение в состояние, которое похоже на дремоту, при этом человек ощущает расслабленность и спокойствие.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллервэй
2. В сравнении с суточной дозой цетиризина 10 мг, фексафенадина 120 мг, биластин 20 мг.
3. Rogkakou et al. Persistent Allergic Rhinitis and Expert Study. WAO Journal 2011; 4; S32-S56;
4. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ 2016; 811-6

Dr.Reddy's

РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Всемирная организация по аллергии (WAO) отмечает, что эффект АСИТ может быть максимальным при ее раннем начале...<sup>2</sup>

# ЗАЧЕМ ЖДАТЬ?

 **Сталораль**



## «Аллерген клещей» — опыт, который имеет значение

- Применяется при аллергическом рините и/или астме, начиная с 5 лет<sup>1</sup>
- Удобен при домашнем использовании<sup>1</sup>
- Может предотвратить развитие «аллергического марша»<sup>4</sup>
- Позволяет подобрать оптимальную дозу<sup>1</sup>

В среднем, проходит 8 лет с момента появления у пациента симптомов аллергического ринита до назначения адекватной патогенетической терапии<sup>2</sup>.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сталораль «Аллерген клещей» ЛСР-008340/10 от 21.03.2016.

2. Canonica GW, et al World Allergy Organ J 2014;7:6.

3. Park IH, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:1761-6.

4. Chabre H, et al. Clin Exp Allergy 2010;40:505-19

5. Demoly P, et al. Clin Transl Allergy 2015;5:44.

6. Trebuchon F, et al. Clin Transl Allergy 2014;4:15.

7. Trebuchon F, et al. Int J Immunopathol Pharmacol 2012;25:193-206.

STALLERGENES  GREER

ООО «Сталлержен Восток»  
Россия 125130, Москва, Старопетровский проезд, 7А,  
строение 25, офис 1  
+7 (495) 252-10-87, [www.stallergenesvostok.ru](http://www.stallergenesvostok.ru)

Информация для специалистов здравоохранения.  
Перед назначением необходимо ознакомиться с текстом  
полной инструкции по медицинскому применению.

STG-RU-0074-0520



# ОКТАГАМ

Иммуноглобулин человека нормальный

# ОКТАГАМ® 10%

Иммуноглобулин человека нормальный



## Опыт и доверие

- Доказанная клиническая эффективность и переносимость<sup>1</sup>
- Концентрация препарата 10% позволяет уменьшить объем вводимого раствора<sup>2</sup>
- Высокая скорость – до 0,12 мл/кг/мин позволяет сократить время инфузии<sup>3</sup>

Представительство в России:

Представительство АО Октафарма Нордик АБ, Швеция 119002 Москва,

Денежный пер., 11, стр. 1

Тел.: +7 (495) 785 45 55

Факс: +7 (495) 785 45 58

[www.octapharmarussia.com](http://www.octapharmarussia.com)

## octapharma®

За безопасное и оптимальное использование протеинов человека

1. Robak T et al. Hematology 2010; Vol 15, No 5:351-359. 2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2014. 35 с. 3. Chérin P & Cabane J. Biodrugs 2010; 24:211-223. Номер РУ препарата Октагам в РФ П N001977/01. Номер РУ препарата Октагам® 10% в РФ ЛП-000300; 1.ИМ.18/07/RUS.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1369>

## Случай atopического дерматита с тяжелым резистентным к лечению течением у взрослого пациента с atopическим маршем

Г.М. Тусупбекова, А.А. Сыздыкова, Б.М. Давлетова

Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан; Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр. Мангилик ел, д. 80

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Atopический марш является естественным ходом развития проявлений atopии. Он характеризуется типичной последовательностью развития клинических симптомов atopической болезни, когда одни симптомы становятся более выраженными, другие идут на убыль. Своевременное проведение аллергологической диагностики с выявлением причинно-значимых аллергенов позволяет не допустить возникновения atopического марша или приостановить его развитие.

**Цель.** Продемонстрировать этапы формирования atopического марша и клинических проявлений atopии, важность своевременного выявления причинно-значимых аллергенов, возможности современной диагностики и лечения тяжелых резистентных форм аллергических заболеваний.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, atopический марш, наследственность, полисенсibilизация, молекулярная диагностика, биологическая терапия

**Для цитирования:** Г.М. Тусупбекова, А. А. Сыздыкова, Б. М. Давлетова. Случай atopического дерматита с тяжелым резистентным течением у взрослого пациента с atopическим маршем. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):69-73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1369>

## A case of atopic dermatitis with a severe resistant course in adult patient with atopic march

G.M. Tusupbekova, A.A. Syzdikova, B.M. Davletova

Medical Center hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan; 80, ave. Mangilik el, Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakhstan

**ABSTRACT. Introduction.** The atopic march is the natural course of development of atop symptoms. It is characterized by a typical sequence of development of clinical symptoms of atop disease, when some symptoms become more significant, others are recede. Timely allergological diagnostics with the identification of causal allergens allows to prevent or suspend the atopic march.

Purpose of the study was to demonstrate the stages of the atopic march formation and clinical manifestations of atop, the importance of on timely detection of causal allergens, the capability of modern diagnostics and treatment of severe resistant forms of allergic diseases.

**Keywords:** atopic march, atopic dermatitis, heredity, polysensibilization, molecular diagnostic, biologic therapy

**For citation:** G.M. Tusupbekova, A.A. Syzdikova, B.M. Davletova. A case of atopic dermatitis with a severe resistant course in adult patient with atopic march. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):69-73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1369>

### Для корреспонденции

Тусупбекова Галия Марксовна – РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», руководитель аллергологической службы и Центра аллергологии.  
E-mail: [Galiya.tgm@gmail.com](mailto:Galiya.tgm@gmail.com)  
ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

### For correspondence

Tusupbekova Galia Marksovna, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Head of the Allergy service and the Center of Allergy.  
E-mail: [Galiya.tgm@gmail.com](mailto:Galiya.tgm@gmail.com)  
ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

Статья поступила 11.03.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации О.Г. Елисютиной

С каждым годом количество людей с аллергией растет. Атопический марш является естественным течением развития симптомов атопии. Он характеризуется типичной последовательностью развития клинических симптомов атопического заболевания, когда одни симптомы становятся более значительными, другие отступают [1, 2].

Предрасположенность к атопическому маршу обусловлена факторами наследственности. Наличие осложненного семейного аллергоанамнеза, особенно со стороны обоих родителей, значительно увеличивает риск развития атопического марша у ребенка.

Своевременная аллергологическая диагностика с выявлением причинно-значимых аллергенов и полное или частичное их устранение позволяют предотвратить возникновение атопического марша или замедлить его развитие [3, 4]. Предиктором аллергии может являться отягощенный семейный анамнез, а ее маркером — повышенный уровень IgE в крови [5, 6].

Пациент Н., 29 лет, впервые обратился в Центр аллергологии г. Нур-Султан с жалобами на генерализованное поражение кожи, сопровождающееся сильным зудом, сухостью кожи, общим дискомфортом, бессонницей, депрессивное состояние.

**Анамнез болезни.** Данные жалобы с раннего детства (с возраста 2–3 мес), когда стали беспокоить местные воспалительные проявления с покраснением, мокнутием, преимущественно на коже щек, шеи, сгибательных поверхностях естественных складок конечностей и туловища. С рождения — смешанное вскармливание. Из-за недостатка грудного молока ребенку рано введен прикорм цельным коровьим молоком. Причина аллергии не уточнена. Данные проявления регрессировали к 2,5–3 годам.

С 3-летнего возраста появились симптомы тяжелой бронхиальной астмы. Течение заболевания — тяжелое, неоднократные экстренные госпитализации в связи с астматическими статусами (до 6–7 раз в год). Базисную терапию не принимал, лечение преимущественно дозированными короткодействующими бронхолитиками с бесконтрольным частым использованием в течение дня. Проживал в селе, в доме с печным отоплением, с повышенной влажностью. В доме была кошка, во дворе собаки, лошади, коровы, в раннем возрасте активно контактировал с животными.

В 12 лет, в связи с переездом в город, сменой жилья, исключением контакта с домашними животными, бронхообструктивные проявления постепенно стали уменьшаться. Обратился к пульмонологу, назначена базисная терапия бронхиальной астмы комбинированным препаратом, топическим стероидом/бронхолитиком (флутиказон/сальметерол), состояние улучшилось. Начал активно заниматься спортом, симптомы бронхиальной астмы регрессировали. С 15 лет стойкая ремиссия.

В 19 лет — рецидив кожных проявлений, связанный с психоэмоциональным перенапряжением (вступительные экзамены в вуз). Затем поехал учиться в Европу, течение кожного процесса длительное время носило локализованный характер с поражением кожи лица, шеи, локтевых сгибов, подколенных ямок с постоянным персистированием воспаления. За медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал системные пероральные глюкокортикостероиды с кратковременным эффектом. Антигистаминные средства снимали только зуд, систематически пользовался различными топическими глюкокортикостероидами, эффект терапии был нестойким.

В июле 2018 г. (в возрасте 27 лет) течение кожного процесса резко ухудшилось на фоне сильного эмоционального потрясения. Отмечалась генерализация проявлений и торпидность к проводимой терапии. Внутривенно получал системные глюкокортикостероиды у дерматолога по месту жительства. Топические глюкокортикостероиды принимал постоянно без продолжительного эффекта.

В августе 2019 г. обратился к врачу-дерматологу в республиканскую больницу, где была назначена иммуносупрессивная терапия циклоспорином в стандартной дозе, соответствующей массе тела, курс в течение нескольких недель без эффекта. Лечение проведено без предварительного аллергологического обследования. Далее в течение 3 мес лечение не получал, потерял веру в улучшение и выздоровление. Отмечал усиление зуда и воспаление кожи при нанесении на кожу любых лечебных средств (топических глюкокортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина и эмоленгов).

**Семейный аллергический анамнез отягощен и носит полигенный характер.** У отца бронхиальная астма, у матери аллергический риноконъюнктивальный синдром с пыльцевой сенсibilизацией, у брата пыльцевая аллергия с клиникой бронхиальной астмы и риноконъюнктивита.

**При объективном осмотре.** Состояние тяжелое по основному заболеванию. Эмоционально лабилен. Нормостенического телосложения. Хронический воспалительный процесс представлен диффузной лихеноидной инфильтрацией с утолщением кожи с усилением кожного рисунка по всему кожному покрову. Сыпь в виде множественных папул и бляшек, склонных к слиянию. Выраженная генерализованная сухость кожи с обильным шелушением, эксфолиациями. Кожа лица стянута, воспалена, гиперпигментация кожи век, дополнительные складки кожи нижних век (линии Денье—Моргана). На коже сгибательных поверхностей суставов, запястий, тыльных поверхностей кистей и стоп на фоне лихеноидной инфильтрации имеются болезненные микротрещины. Периферические лимфоузлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки физи-

ологической окраски. Дыхание через нос свободное. Частота дыхания 16 дыхательных движений в минуту. Аускультативно в легких — везикулярное дыхание, хрипов нет, перкуторно ясный легочный звук. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 72 удара в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

Индексы оценки тяжести атопического дерматита: SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) — 89,5 баллов, EASI (Eczema Area and Severity Index) — 72 балла, IGA (Investigators' Global Assessment) — 5 баллов, что соответствует тяжелому течению кожного процесса. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) 27 баллов — симптомы атопического дерматита чрезвычайно сильно влияют на качество жизни.

**Предварительный диагноз.** Тяжелый атопический синдром. Атопический дерматит, взрослая форма, генерализованное тяжелое течение, эритематозно-сквамозный вариант, период обострения.

### Результаты обследования

1. Общий анализ крови: умеренный лейкоцитоз —  $9,1 \times 10^9$  в 1 л (норма 4,00–9,00), эозинофилы — 17,4% (норма 0,5–5,0), базофилы — 1,1% (норма 0,0–1,0), умеренное ускорение СОЭ до 18 мм/ч (норма 2–10).

2. Общий IgE резко повышен до 10 543 Ед/мл (норма 0–100).

3. Общий IgG повышен до 17,9 г/л (норма 7–16).

4. Общий IgA в норме.

5. Эозинофильный катионный белок повышен до 64 мкМЕ/мл (норма 0–24).

6. Показатели клеточного иммунитета без клинически значимых сдвигов.

7. Аллергодиагностика на Phadia 250. Высокий уровень IgE к аллергенам коровьего молока 12,4 кЕд/л (норма 0–0,35), энтеротоксину А (*S. aureus*) m80 12,2 кЕд/л (норма 0–0,35), *Candida albicans*, к аллергенам панели плесневых грибов, клещей домашней пыли, аллергенам смеси сорных трав.

Пациент впервые проходил аллергологическую диагностику. Учитывая генерализованные тяжелые проявления атопического дерматита, поливалентную сенсibilизацию, чрезвычайно высокий показатель уровня общего IgE, пациенту рекомендовано компонентное обследование аллергии с проведением теста ISAC ImmunoCAP® (Thermo scientific) [7, 8].

Первичное иммунодефицитное состояние, синдром гипер-IgE (синдром Иова) исключены в связи с отсутствием анамнестических и клинических данных.

### Результаты компонентной диагностики аллергии

С использованием теста ISAC ImmunoCAP® (Thermo scientific) выявлено повышение уровня следующих аллергенов (положительным считается

результат выше 0,3 ISU-E, уровень 0,3–0,9 ISU-E расценивают как низкий, уровень 1–14,9 ISU-E — средний/высокий,  $\geq 15$  — очень высокий).

### Пищевые аллергены

• **Бычий сывороточный альбумин молока/мяса (nBos d 6) 3,25 ISU-E.** Является основным белком сыворотки крови коров, относится к респираторным и пищевым аллергенам, присутствующим в перхоти, молоке и мясе коровы. Сенсibilизация к Bos d 6 выявляется у 60% пациентов с аллергией к белкам коровьего молока.

• **Яичный желток/куриное мясо — nGal d 5 0,8 ISU-E.** Куриный сывороточный альбумин, альфа-ливетин, белок семейства сывороточных альбуминов (70 кДа), состоит из 615 аминокислот, содержится в желтке куриного яйца, частично термолабилен.

• **Аллерген креветки Pen m 2 30,5 ISU-E** — аргининкиназа, аллергические реакции провоцируются данным ферментом, который содержится в тигровых креветках.

### Ингаляционные аллергены плесневых грибов

• **Аллерген аспергиллуса: Asp f 6 (супероксиддисмутаза аспергиллиуса) 7,24 ISU-E.** Asp f 6 распознается IgE у пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА). Asp f 6 специфически экспрессируется в гифах гриба, что объясняет, почему IgE-ответ на Asp f 6 специфичен для пациентов АБЛА. У пациента при наличии контакта с данным аллергеном был высокий риск развития АБЛА.

### Ингаляционные аллергены животных

• **Аллерген кошки Fel d 1 (утероглобин) 14,6 ISU-E.**

• **Аллерген кошки Fel d 4 (липокалин) 5,29 ISU-E.**

• **Аллерген кошки Fel d 2 (альбумин кошки) 2,91 ISU-E.**

Таким образом, у пациента выявлено повышение уровня аллерген-специфических IgE одновременно ко всем исследуемым аллергенам кошки.

• **Аллерген собаки Can f 1 (липокалин собаки) 2,06 ISU-E.**

• **Аллерген собаки Can f 4 (альбумин собаки) 1,56 ISU-E.**

• **Аллерген лошади Equ c 1 (липокалин лошади) 0,5 ISU-E.**

• **Аллерген лошади Equ c 5 (сывороточный альбумин лошади) 0,72 ISU-E.**

Пациент постоянно употребляет конину. Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам домашних животных определяет формирование тяжелых форм атопического дерматита и респираторных аллергозов.

### Пыльцевые ингаляционные аллергены

**Выявлена истинная сенсibilизация к пыльце растений.** Высокая гиперчувствительность к мажорным и минорным аллергенам пыльцы амброзии и полы-

ни, свиной и тимфеовки луговой, кипариса, оливы. Самый высокий уровень антител обнаружен к Amb a 1 – 8,78 ISU-E и высокий уровень перекрестно-реагирующих аллергенов Art v 3 – 5,8 ISU-E). У пациента тяжелое обострение атопического дерматита возникло в августе в период активного пыления сорных трав.

#### Ингаляционные аллергены клещей домашней пыли

- *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p 1 2,78 ISU-E, Der p 2 3,06 ISU-E.
- *Dermatophagoides farinae* Der f 1 0,41 ISU-E.

Выявленная сенсибилизация к мажорным аллергенам клещей домашней пыли является одним из основных триггеров тяжелого течения атопического дерматита у пациента.

**Клинический диагноз:** тяжелый атопический синдром. Атопический дерматит, взрослая форма, генерализованное тяжелое течение, эритематозно-сквамозный вариант, период обострения. Гиперчувствительность к пищевым, бытовым, пылевым, эпидермальным аллергенам и аллергенам плесневых грибов. Гиперчувствительность к аллергенам *S. aureus*, *Candida albicans*. Гипериммуноглобулинемия IgE.

**Сопутствующий диагноз:** бронхиальная астма, период длительной ремиссии. ДН0.

#### Медицинские рекомендации

##### Гипоаллергенный режим и элиминационная диета.

Составлена специальная элиминационная диета для пациента с исключением причинно-значимых аллергенов в пище и гипоаллергенный режим в быту с максимальным исключением воздействия ингаляционных и контактных аллергенов.

**Медикаментозное лечение:** системные глюкокортикостероиды перорально кратковременным курсом для снятия тяжелых симптомов атопического дерматита, наружная противовоспалительная терапия топическими глюкокортикостероидами, подобраны эмоленты. В результате проведенного лечения и элиминационных мероприятий регрессировали островоспалительные проявления на коже.

**Консультации специалистов:** аллерголог-иммунолог, дерматолог, диетолог, психолог.

**Динамика и исходы:** в связи с постепенным возвращением симптомов атопического дерматита после отмены глюкокортикостероидов пациенту назначена длительная наружная противовоспалительная терапия мазью такролимус (Протопик®) по проактивной схеме (2 раза в день, через день), а также активное увлажнение кожи эмолентами. Принимает антигистаминный препарат биластин 20 мг по 1 таблетке утром и гидроксизин 25 мг 1 таблетка перед сном. На фоне данной терапии кожный процесс контролируется частично. При повторном определении уровня общего IgE отмечено снижение до 7654 МЕ/мл (исходный показатель 10 543 МЕ/мл).

**Прогноз для здоровья:** учитывая тяжелое течение атопического дерматита, невозможность полного исключения воздействия аллергенов, высокую стоимость лекарственных средств для постоянного использования наружной терапии, пациенту необходима активная системная противовоспалительная терапия. В марте 2017 г. FDA и в 2018 г. EMA для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита был одобрен биологический препарат дупилумаб. Препарат блокирует передачу сигналов, вызванных интерлейкином (ИЛ)-4 и ИЛ-13 за счет связывания ИЛ-4R $\alpha$ -субъединицы, что обуславливает таргетное подавление воспаления без общего угнетения иммунной системы [9, 10]. Есть вероятность достижения длительной ремиссии атопического дерматита и улучшения качества жизни пациента при применении дупилумаба.

#### Заключение

Описание клинического случая показывает, что общепризнанным предиктором аллергии является отягощенный семейный анамнез, а ее маркером – повышенный уровень общего IgE и аллерген-специфических IgE [5, 6]. Атопический марш характеризовался началом атопического дерматита в раннем детстве с развитием других аллергических заболеваний в более старшем возрасте.

Впервые проведенная у пациента диагностика аллергии позволила расшифровать тяжелый профиль полисенсибилизации на молекулярном уровне, что дало возможность индивидуализировать лечение и получить положительный результат.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723-1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
2. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):350-358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.002.
3. Кудрявцева АВ. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;(4):82-89 [Kudryavtseva AV. Breach of skin barrier as a leading factor in the formation of local inflammatory process in atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;(4):82-89 (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-82-89.
4. Патрушев АВ, Гутка ВО, Сухарев АВ, Самцов АВ, Завальская ЕИ. Оценка вегетативных, нейрогуморальных и психоэмоциональных нарушений у больных атопическим дерматитом различной степени тяжести. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;(5):25-31 [Patrushev AV, Gutka VO, Sukharev AV, Samtsov AV, Zavalskaya EI. Assessment of vegetative, neurohumoral and psycho-emotional disorders in patients with atopic dermatitis of varying severity.

- Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2016;(5):25-31 (In Russ.)). DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-5-25-31.
5. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023). DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
  6. Варламов ЕЕ, Пампура АН, Сухоруков ВС. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(1):28-33 [Varlamov EE, Pampura AN, Sukhorukov VS. The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2018;63(1):28-33 (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33.
  7. Van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):974-977. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.008.
  8. Konopka E, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Trojanowska I, Roszko-Kirpsza I, Cukrowska B. Specific IgE Antibodies in Young Children with Atopic Dermatitis – Correlation of Multiple Allergen Simultaneous Immunoblot Test and ImmunoCap System. Clin Lab. 2016;62(5):815-821. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150816.
  9. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
  10. Wei W, Anderson P, Gadkari A et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. J Dermatol. 2018;45(2):150-157. DOI: 10.1111/1346-8138.14116.

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

**Тусупбекова Галия Марксовна**, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», руководитель аллергологической службы и Центра аллергологии.

Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Улыдала, д. 5/2, кв. 396.  
Тел.: +7 (777) 724-50-27

E-mail: Galiya.tgm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

**Сыздыкова Айгуль Амангельдыевна**, РГП «Больница медицинского центра УДП РК», врач аллерголог-иммунолог Центра аллергологии.

Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр-кт Мангилик Ел, д. 53, кв. 55.

Тел: +7 (702) 682-15-74

E-mail: aigul18\_04@list.ru

ORCID ID: 0000-0003-3300-684X

**Давлетова Ботагоз Маликовна**, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», врач аллерголог-иммунолог Центра аллергологии.

Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Байтурсынова, д. 1, кв. 615.  
Тел. +7 (701) 375-65-55

E-mail: botashadavletova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4505-9319

**Galiya Tusupbekova**, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Head of the Allergy service and the Center of Allergy.

5/2, Uly Dala st., flat 396, Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan.  
Tel.: +7 (777) 724-50-27

E-mail: Galiya.tgm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

**Aigul Syzdykova**, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, allergologist-immunologist, Center of Allergy.

53, Mangilik El ave, flat 55, Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan.  
Tel.: +7 (702) 682-15-74

E-mail: aigul18\_04@list.ru

ORCID ID: 0000-0003-3300-684X

**Botagoz Davletova**, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, allergologist-immunologist, Center of Allergy.

1, Baytursynova st., flat 615, Nur-Sultan, Kazakhstan.  
Tel. +7 (701) 375-65-55

E-mail: botashadavletova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4505-9319

#### Участие авторов

- Сбор и обработка материала – Г.М. Тусупбекова, А.А. Сыздыкова.
- Написание текста – Г.М. Тусупбекова.
- Редактирование – Б.М. Давлетова.

#### 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

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1357>

## Особенности иммунопатогенеза атопического дерматита

О.О. Побежимова<sup>1</sup>, А.В. Жестков<sup>1</sup>, О.С. Сидорова<sup>1</sup>, В.В. Кулагина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18

<sup>2</sup> ЧУОА ВО Медицинский университет Реавиз; Российская Федерация, 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

**РЕЗЮМЕ.** Атопический дерматит (АтД) является самым ранним и частым проявлением реакции гиперчувствительности организма на действие аллергенов окружающей среды. Часто проявляется в тяжелой форме, поражая кожу, может возникать в раннем грудном, детском возрасте. Заболевание обусловлено генетически и является хроническим. АтД — одно из самых распространенных кожных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах у лиц обоих полов. Последние годы наблюдается прирост заболеваемости АтД во всем мире. Заболевание чаще встречается в высокоразвитых странах, в городах (реже в сельской местности) и при более высоком социально-экономическом статусе, что предполагает недостаточный контакт с инфекционными агентами.

АтД существенно снижает качество жизни детей, вызывая психологический дискомфорт и нарушая их социальную адаптацию. АтД у детей является фактором риска «атопического марша» — дальнейшего последовательного развития других аллергических заболеваний: аллергического ринита, поллиноза, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы. При сниженной иммунной ответной реакции организма АтД у детей может осложняться присоединением вторичной инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой). Такой высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания обосновывают важность изучения патогенеза АтД. Одна из главных ролей в патогенезе АтД принадлежит клеткам иммунной системы. В настоящей статье представлена и систематизирована основная информация об иммунопатогенезе АтД.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, распространенное кожное заболевание, иммунопатогенез, кожный барьер, цитокины

**Для цитирования:** О.О. Побежимова, А.В. Жестков, О.С. Сидорова, В.В. Кулагина. Особенности иммунопатогенеза атопического дерматита. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):74–80. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1357>

## Immunopathogenetic features of atopic dermatitis

O.O. Pobezhimova<sup>1</sup>, A.V. Zhestkov<sup>1</sup>, O.S. Sidorova<sup>1</sup>, V.V. Kulagina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 18, Gagarina str., Samara, 443099, Russian Federation

<sup>2</sup> Private institution educational organization of higher education “Medical University Reaviz”; 227, Chapayevskaya str., Samara, 443001, Russian Federation

**ABSTRACT.** Atopic dermatitis is one of the most common allergic diseases with severe course, which affects the skin. This disease is genetically determined and has a chronic course. Atopic dermatitis is also one of the commonest diseases (between 20% and 40% of all skin disorders) and affects patients of both sexes across the globe. Such high rate of morbidity, onset in early childhood, often continuous relapsing course and a trend toward gradual increase of tolerance to traditional therapies makes the issue of detalization of pathogenesis of atopic dermatitis particularly topical. Immune cells play one of the major roles in the pathogenesis of atopic dermatitis. This article will systematically review the main available to date information on participation immune cells in the pathogenesis of atopic dermatitis.

**Keywords:** atopic dermatitis, immunopathogenesis, common skin disease, skin barrier, cytokines

**For citation:** O.O. Pobezhimova, A.V. Zhestkov, O.S. Sidorova, V.V. Kulagina. Immunopathogenetic features of atopic dermatitis. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):74–80. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1357>

### Для корреспонденции

Побежимова Ольга Олеговна, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО СамГМУ.  
E-mail: [ImmunologSamara888@yandex.ru](mailto:ImmunologSamara888@yandex.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-9593-4807

### For correspondence

Pobezhimova Olga Olegovna, graduate student of department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology Samara State Medical University.  
E-mail: [ImmunologSamara888@yandex.ru](mailto:ImmunologSamara888@yandex.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-9593-4807

Статья поступила 03.04.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации  
О.Г. Елисютиной

## Распространенность атопического дерматита

За последние десятилетия резко возросла заболеваемость кожными болезнями среди детского населения. Аллергический дерматит (АтД) наблюдается у 15–20% всех детей в возрасте от 6 до 10 лет. Слабо выраженные признаки заболевания могут наблюдаться в течение первых нескольких месяцев жизни, и почти у 60% пациентов заболевание проявляется к 1-му году жизни. Остальная треть детей заболевает в возрасте от 1 года до 5 лет [1]. Возникновение АтД у детей обусловлено комплексным взаимодействием различных факторов окружающей среды и генетической предрасположенности к аллергическим реакциям. АтД обычно возникает у детей с наследственной склонностью к развитию аллергических реакций. Доказано, что риск развития АтД у детей составляет 75–80% при наличии гиперчувствительности у обоих родителей и 40–50% – при атопии у одного из родителей [2]. С кожными заболеваниями приходится сталкиваться врачам всех клинических специальностей. Необходимо учитывать, что кожные проявления нередко служат отражением изменений состояния важнейших органов и систем, патологии внутренних органов, центральной нервной, эндокринной, иммунной систем, нарушений адаптационных механизмов организма [3]. АтД – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [4]. К более частому развитию АтД у детей приводит гипоксия плода, перенесенная во внутриутробном периоде или во время родов. В первые месяцы жизни ребенка симптомы АтД могут быть вызваны пищевой аллергией вследствие раннего перевода на искусственные смеси, неправильного введения прикорма, перекармливания, имеющихся нарушений процесса пищеварения и частых инфекционно-вирусных заболеваний. АтД чаще возникает у детей с гастритом, энтероколитом, дисбактериозом, гельминтозами [5].

АтД – одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах у лиц обоего пола. Заболеваемость АтД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 1–3%. Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 г. в Российской Федерации заболеваемость АтД составила 230,2 случая на 100 000 населения, а распространенность – 443,3 случая на 100 000 населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АтД составила 983,5 случая на 100 000 населения соответствующего возраста, а распространенность – 1709,7 случая на 100 000 всего населения. Заболева-

емость АтД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случая на 100 000 и распространенность – 1148,3 случая на 100 000 населения указанного возраста.

АтД развивается у 80% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и более чем у 50% детей, когда болен только один родитель, при этом риск развития заболевания увеличивается в 1,5 раза, если больна мать. У 20–43% детей с АтД в последующем развивается бронхиальная астма и вдвое чаще – аллергический ринит [6].

## АтД в сочетании с аллергопатологией

В семьях, имеющих аллергический ринит или астму в анамнезе, почти у трети детей можно ожидать развития кожных очагов АтД. Наоборот, у трети пациентов с АтД отмечается аллергический ринит или астма в личном анамнезе, а у двух третей – семейный анамнез этих заболеваний. У половины детей с проявлениями дерматологического заболевания в младенческом и детском возрасте впоследствии развиваются аллергические респираторные симптомы [7].

## Взаимосвязь АтД и психоэмоционального статуса пациента

Сильный зуд приводит к глубоким экскориациям на коже, которые кровоточат, мокнут и поражаются вторичной инфекцией. После заживления таких глубоких экскориаций остается рубцовая ткань. Хотя эмоциональный стресс не вызывает АтД, он часто ухудшает течение заболевания. Пациенты с АтД нередко реагируют на фрустрацию, беспокойство или другие стрессовые события усилением кожного зуда. В некоторых случаях расчесы становятся привычным явлением. Также следует учитывать и роль психосоматических расстройств, обусловленных врожденными и приобретенными нарушениями нервной системы. Неврологические нарушения выявляются у 55–70% детей, страдающих АтД [8]. Пациентам, испытывающим влияние эмоциональных провоцирующих факторов и психологических проблем, осложняющих течение заболевания, рекомендуется консультация психолога. АтД отрицательно влияет на жизнь в семье и значительно снижает уровень качества жизни. У взрослого пациента существуют ограничения в выборе профессии, трудности в психосоциальной адаптации, занятиях спортом, хобби, дружеских отношениях, выборе половых партнеров. Даже для очень маленьких детей жизненный опыт сводится к постоянному зуду, стрессам и нарушениям сна. Дети подросткового возраста нередко плохо учатся из-за постоянного недосыпания, их социальная дезадаптация обусловлена низкой самооценкой и отсутствием уверенности в себе. Для семьи больной ребенок – это

дополнительные расходы на лечение, ограничения в возможности устройства ребенка в детский сад, трудности в организации питания, семейного отдыха, устройства на работу матери, бытовые сложности, психологическое напряжение в семье. Релаксация, изменение привычного поведения и методы, основанные на биологической обратной связи, могут помочь пациентам с привычным зудом [9].

Такой высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания делают необходимым детальное изучение патогенеза АтД. Патогенез АтД не выяснен до конца. Предположительно инициатором воспалительного каскада являются несколько факторов [10].

### Иммунопатогенез АтД

В патогенезе АтД определяющую роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы, гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами, а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления. Важную роль могут также играть дефекты барьерной функции. Такая предрасположенность ассоциируется с изменениями в содержании керамидов в роговом слое и с нарушением созревания пластинчатых гранул, удерживающих в барьерном слое воду [11]. Эти предпосылки облегчают возникновение иммунологически опосредованного поражения кожи.

На фоне нейроэндокринных расстройств, патологии калликреин-кининовой системы, нарушении продукции катехоламинов, изменении функции и синтеза защитных антител заметно изменяется функция Т-супрессоров. Эти клетки, регулируя функцию В-лимфоцитов, ингибируют гиперпродукцию IgE. Антителам этого изотипа отводится ведущая роль в развитии АтД. Одновременное изменение активности Т- и В-лимфоцитов у больных АтД трактуется как изменение гомеостатического контроля на нескольких уровнях саморегуляции — молекулярном, клеточном, центральном [12].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по дерматовенерологии 2015 г., в патогенезе АтД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE), гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами, а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления [6].

По мнению Р.М. Хаитова, патогенез АтД многокомпонентный, хотя главную роль в развитии заболевания играют иммунные нарушения. В основе лежит хроническое аллергическое воспаление кожи. Пусковой механизм иммунного ответа при АтД — взаимодействие аллергенов с антителами изотипа IgE, присутствующими на поверхности тучных клеток и базофилов. Помимо пищевых и аэроаллергенов, среди которых наибольшее значение имеют клещи домашней пыли, IgE-ответ могут инициировать суперантигены *Staphylococcus aureus*, а также грибы *Malassezia* и *Candida* spp. и аутоантигены. Ведущий иммунопатологический механизм развития АтД состоит в двухфазном изменении соотношения лимфоцитов Th1/Th2. В острую фазу происходит активация Th2-клеток, приводящая к образованию большого количества антител изотипа IgE. Хроническая фаза заболевания характеризуется преобладанием Th1-ответа. Важную роль в развитии АтД отводят дефекту врожденного иммунного ответа, в частности, нарушению функции эпидермального барьера, синтеза противомикробных пептидов, а также миграции нейтрофилов. В развитии хронического воспаления принимает участие IgE-аутореактивность, то есть IgE-ответ против белков собственных тканей [13].

По данным Загрешенко Д.С. и соавт., разнонаправленный характер колебаний исследуемых цитокинов в бесклеточной фракции экссудатов «кожного окна» при АтД отражает вовлечение разных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в патологический процесс. В целом поляризация Th2 в сторону повышения функциональной активности в остром периоде и некоторое снижение в периоде ремиссии соответствует классическим представлениям об иммунопатогенезе АтД. При этом субпопуляции Th1 (Трегуляторы1) с Th2 имеют схожие функции, а Th1 — с Th17 [14].

Воспаление кожи при АтД сопровождается локальной экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкин-1 (ИЛ-1), высвобождаемые из резидентных клеток (кератиноцитов, тучных клеток, дендритных клеток), связывают рецепторы на сосудистом эндотелии и активируют клеточные сигнальные пути, что приводит к индукции молекул адгезии клеток сосудистого эндотелия. Эти явления инициируют процесс связывания, активации, адгезии к сосудистому эндотелию, за которым следует экстравазация воспалительных клеток в кожу. Инфильтрация кожи воспалительными клетками обусловлена хемотаксическими агентами, которые поступают из участков травмы или инфекции [15].

При остром АтД наблюдается выработка цитокинов Т-хелперов 2-го типа (Th2), а именно ИЛ-4 и ИЛ-13, которые опосредуют переключение изотипа

иммуноглобулина на синтез IgE и стимулируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках. В отличие от этого ИЛ-5 участвует в развитии и выживании эозинофилов и преобладает при хроническом АтД. Важная роль, которую цитокины Th2-профиля играют в воспалительном ответе кожи, подтверждается тем фактом, что у трансгенных мышей с врожденной избыточной экспрессией ИЛ-4 развиваются воспалительные зудящие кожные очаги, напоминающие АтД, что подтверждает критическую роль при этом заболевании локальной экспрессии в коже цитокинов Th2. В сенсibilизированной к аллергену коже мышей с дефицитом ИЛ-5 эозинофилы не определяются, а толщина кожи оказывается уменьшенной. В то же время кожа мышей с дефицитом ИЛ-4 имеет нормальную толщину, но количество эозинофилов в ней снижено [16]. Сообщается, что повышенное производство при АтД колониестимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов тормозит апоптоз моноцитов, способствуя таким образом персистенции АтД. Поддержанию хронического АтД способствует также выработка цитокинов Th1-профиля – ИЛ-12 и ИЛ-18 и еще нескольких, связанных с ремоделированием ткани, в том числе ИЛ-11 и трансформирующего фактора роста-В1 [17].

Кожный хемокин, привлекающий Т-клетки, максимально активен при АтД и привлекает в кожу преимущественно экспрессирующие кожный лимфоцитарный антиген [cutaneous lymphocyte antigen (CLA)] Т-клетки, несущие хоуминговый рецептор CCR10. Хемокиновый рецептор CCR4 экспрессирован на CLA<sup>+</sup> Т-клетках кожи и может также связывать CCL17 на сосудистом эндотелии венул кожи. Избирательное привлечение Th2-клеток, экспрессирующих CCR4, опосредуется выделяемым макрофагами хемокином и регулируется активацией цитокина тимуса, причем содержание и того, и другого при АтД повышено. Тяжесть заболевания связана с объемом ткани тимуса и уровнями активированного цитокина. Кроме того, цитокины, такие как фракталкин, индуцируемые интерфероном-γ (ИНФ-γ), белок-10 и монокин, интенсивно стимулируются в кератиноцитах, что приводит к миграции клеток Th1 в эпидермис, в частности, при хроническом АтД. Усиленная экспрессия хемокинов СС, белка-4-хемоаттрактанта макрофагов и RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретлируемый нормальными Т-клетками и регулируемый процессами активации) способствует инфильтрации макрофагов, эозинофилов и Т-клеток как в острые, так и в хронические кожные очаги АтД [18].

Проникающие через эпидермис чужеродные антигены захватываются дендритными клетками, в том числе клетками Лангерганса эпидермиса, которые мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, представляют антигены и под влиянием

синтезируемого эпидермиоцитами TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) синтезируют цитокины, направляющие дифференцировку CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов в сторону Th2. В острой стадии АтД в коже больных присутствуют главным образом Th2-клетки, синтезирующие ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31, и Th22, синтезирующие ИЛ-22, и в меньшей степени – Th17. ИЛ-4 и ИЛ-13 вызывают переключение синтеза IgM на IgE В-лимфоцитами, дополнительно стимулируют активацию Th2. ИЛ-31 индуцирует продукцию хемокинов CCL1, CCL17, CCL22, привлекающих в кожу новые клетки и способствующих дальнейшему развитию аллергического воспаления [19]. При длительно текущем АтД поддержание хронического кожного воспаления связано с цитокинами не только Th2, но и синтезируемыми практически всеми клонами Т-хелперов, а также врожденными лимфоидными источниками ИЛ-5 и ИЛ-13 [20]. В этот период в коже повышены также уровни ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-22, ИНФ-γ, ИЛ-3 и колониестимулирующий фактор для гранулоцитов и моноцитов [21].

У детей, склонных к атопии, сразу после рождения не наблюдается усиление продукции цитокинов Th2, однако в дальнейшем, к 1–2 годам, происходит активация их синтеза, и такое повышение служит ранним прогностическим признаком развития клинических симптомов атопии в возрасте 2–6 лет. С другой стороны, аллерген-специфическая продукция ИНФ-γ Т-лимфоцитами снижена у детей с атопией, и сниженные уровни ИНФ-γ у детей 3-месячного возраста ассоциированы с более высокой частотой клинических проявлений атопии в годовалом возрасте. Дети с генетической предрасположенностью к аллергии имеют более низкие уровни продукции ИНФ-γ по сравнению с детьми из семей, где никто из родственников не болел аллергическими заболеваниями. Обнаружение ИНФ-γ в пуповинной крови во время родов связано с низким уровнем развития атопии при наблюдении за этими детьми вплоть до 6-летнего возраста [22–24].

Пациенты с АтД, у которых с детства развивается аллергическая реакция на пищевые продукты, при рождении имеют своеобразный провоспалительный статус, характеризующийся снижением количества Т-регуляторных (Трег)-лимфоцитов периферической крови и увеличение числа моноцитов, синтезирующих при стимуляции повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли). Культивирование Трег-лимфоцитов этих детей в присутствии аутологических моноцитов либо комбинаций цитокинов, но в отсутствие ИЛ-2 приводило к уменьшению уровня экспрессии специфического транскрипционного фактора FoxP3 и дифференцировке Трег в направлении Th2, синтезирующих ИЛ-4. Данный эффект не наблюдался у детей, не имевших аллергию [25].

В заключение необходимо напомнить следующее.

АтД — это воспалительное заболевание кожи хронического рецидивирующего течения, возникающее в раннем детском возрасте вследствие повышенной чувствительности к пищевым и контактными аллергенам. Высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания придают вопросам детализации патогенеза АтД особую актуальность.

Приведенные в статье факты убеждают, что особенности иммунного реагирования, приводящие к состоянию аллергической настроенности, передаются по наследству и служат основой для развития аллергии. В патогенезе АтД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы, гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами, а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления.

Встреча пациента, имеющего предрасположенность к атопии, с потенциальными аллергенами вместе с бактериальными, вирусными патогенами и некоторыми гельминтами может оказывать протективное влияние на дальнейшее развитие аллергии. В этом отношении большое значение имеет и состав микробиоты, формируемый у ребенка после рождения и обеспечивающий иммунорегуляцию и состояние толерантности ко многим аллергенам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казначеева ЛФ, Ишкова НС, Казначеев КС, Пименова НВ. Пищевая аллергия у детей: клиника, диагностика, лечение. Новосибирск. 2014:74.
2. Гомберг МА, Соловьев АМ, Аковбян ВА. Атопический дерматит. Российский медицинский журнал. 1998;6(20):30-35. DOI: 10.1001/jama.280.20.1735.
3. Детская дерматовенерология. Под ред. Горланова ИА. М.: Издательство Академия. 2012:352. DOI: 10.1037/e578762011-001.
4. Колтуков ВК, Казюкова ТВ, Айрапетян АС, Антипова НВ. Атопический дерматит в детском возрасте. Медицинский совет. 2015;1:60-65.
5. Наглядная иммунология. Под ред. Бурместер ГР, Пецутто А. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2009:320с. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60564-7.
6. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016:768.
7. Yeo Jin Im, Dong Hee Kim. Factors associated with the resistance of schoolchildren with atopic dermatitis. J Clinical Nursing. 2012;29(1):24-27. DOI: 10.1111/j.1525-2702.2011.03750.x.
8. Клаус Вольф, Лоуэлл А Голдсмит, Стивен И Кац и соавт. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 т. Под общ. ред. акад. А.А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; Лаборатория знаний. 2012;1:2000. DOI: 10.1111/j1524-4725.2008.34211.x.
9. Лусс ЛА. Роль психосоматических расстройств при атопическом дерматите. Доктор.Ру. 2010;2(53):55-58.
10. Булина ОВ, Горланова ИА, Калинина НМ. Параметры цитокинового звена иммунитета у детей старшего возраста при атопическом дерматите. Аллергология. 2004;(1):24-30. DOI: 10.3109/9781420077995-7.
11. Погорелова ЕИ, Почивалов АВ, Панина ОА, Шульга МА, Гудкова АН, Хомутова ЛН. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита. Медицина: теория и практика. 2019;4(1):157-163.
12. Скрипкин ЮК. Кожные и венерические болезни. Учебник для врачей и студентов медицинских вузов. М.: Триада-фарм. 2005:688.
13. Хаитов РМ. Иммунология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2016:496.
14. Загрешенко ДС, Климова ВВ, Денисова АА, Саликова ТИ, Фирсова ЕК. Цитокины «кожного окна» при атопическом дерматите. Бюллетень сибирской медицины. 2009;8(3):10-13. DOI: 10.20538/1682-0363-2009-3-32-36.
15. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implication for management of infectious complications. Allergy Clin Immunol. 2011;1(127):4-17. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.027.
16. Beckmann MP, Cosman D, Fanslow W, Maliszewski CR, Lyman SD. The interleukin-4 receptor: structure, function and signal transduction. Chem Immun. 1992;51:107-134. DOI: 10.1159/000319083.
17. He X, Smirnova I. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57Bl/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. Science. 2000;282:15-19. DOI: 10.1126/science.282.5396.2085.
18. Westergaard C, Delerain M, Hesser B, Gronchoy S, Larsen. Expression of the T-helper-2 specific chemokine receptor CCR4 on CCR10-positive lymphocytes in the skin with atopic dermatitis. J British Journal of Dermatology. 2003;149 (3):15-19. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05505.x.
19. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in atopic dermatitis. J Allergy. 2018;73(1):29-36. DOI: 10.1111/all.13239.
20. Gitter J, Shemer A, Suarez-Farinas M. Progressive action of Th2/Th22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1344-1354. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
21. Malik K, Heitmiller K, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin. 2017;35(3):317-326. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.006.
22. Macaubas C, de Klerk N, Holt B. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. J Lancet. 2003;362(9391):1192-1197. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14542-4.
23. Neaville W, Tisler C, Bhattacharya A. Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life. J Allergy Clin. Immunol. 2003;112(4):740-746. DOI: 10.1016/s0091-6749(03)01868-2.
24. Prescott S, King B, Strong T, Holt P. The value of perinatal immune responses in predicting allergic disease at 6 years of age. J Allergy. 2003;58:1187-1194. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00263.x.
25. Zang Y, Collier F, Naselli G. Cord blood monocyte-derived inflammatory cytokines suppress IL-2 and induce nonclassical Th2-type immunity associated with development of food allergy. J Sci Transl Med. 2016;8(321):321. DOI: 10.101126/scitranslmed.aad4322.

## REFERENCE

- Kaznacheeva LF, Ishkova NS, Kaznacheev KS, Pimenova NV. Food allergy in children: clinic, diagnosis, treatment. Under the editorship of Novosibirsk. 2014:74.
- Gomberg MA, Soloviev A.M., Akovbyan V.A. Atopic dermatitis. Russian Medical Journal. 1998;6(20):30-35. DOI: 10.1001/jama.280.20.1735.
- Children's dermatovenerology. Under the editorship of Gorlanova IA. M.: Publishing Center Academy. 2012:352. DOI: 10.1037/e578762011-001.
- Koltukov VK, Kazyukova TV, Hayrapetyan AS, Antipova NV. Atopic dermatitis in childhood. Medical advice. 2015;1:60-65.
- Visual immunology. Under the editorship of Burmester GR, Petsutto A. M.: BINOM. Knowledge Laboratory. 2009:320. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60564-7.
- Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5<sup>th</sup> ed., Revised. and add. M.: Business Express. 2016:768.
- Yeo Jin Im, Dong Hee Kim. Factors associated with the resistance of schoolchildren with atopic dermatitis. J Clinical Nursing. 2012;29(1):24-27. DOI: 10.1111/j.1525-2702.2011.03750.x.
- Klaus Wolf, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz and others. Fitzpatrick's dermatology in clinical practice: 3 t.; trans. from English; total ed. Acad. AA Kubanova. M.: Publishing house Panfilova; Laboratory of knowledge. 2012;1:2000. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34211.x.
- Luss LA. The role of psychosomatic disorders in atopic dermatitis. Doctor.Ru. 2010;2(53):55-58.
- Bulina OV, Gorlanov IA, Kalinina NM. Parameters of the cytokine immunity link in older children with atopic dermatitis. Allergology. 2004;(1):24-30. DOI: 10.3109/9781420077995-7.
- Pogorelova EI, Pochivalov AB, Panina OA, Shulga MA, Gudkova AN, Khomutova LN. A modern view of the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Medicine: theory and practice. 2019;4(1):157-163.
- Skripkin YK. Skin and sexually transmitted diseases. A textbook for doctors and students of medical universities. M.: Triad-Farm. 2005:688.
- Khaitov RM. Immunology. 3<sup>rd</sup> ed., Revised. and add. M.: GEOTAR-Media. 2016:496.
- Zagreshenko DS, Klimov VV, Denisov AA, Salikov TI, Firsov EC. Cytokines of the "skin window" in atopic dermatitis. Bulletin of Siberian medicine. 2009;8(3):10-13. DOI: 10.20538/1682-0363-2009-3-32-36.
- Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implication for management of infectious complications. Allergy Clin Immunol. 2011;1(127):4-17. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.027.
- Beckmann MP, Cosman D, Fanslow W, Maliszewski CR, Lyman SD. The interleukin-4 receptor: structure, function and signal transduction. Chem Immun. 1992;51:107-134. DOI: 10.1159/000319083.
- He X, Smirnova I. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57Bl/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. Science. 2000;282:15-19. DOI: 10.1126/science.282.5396.2085.
- Westergaard C, Delerain M, Hesser B, Gronchov S, Larsen. Expression of the T-helper-2 specific chemokine receptor CCR4 on CCR10-positive lymphocytes in the skin with atopic dermatitis. J British Journal of Dermatology. 2003;149(3):15-19. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05505.x.
- Furie M, Yamamura K, Kido-Nakahara M. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in atopic dermatitis. J Allergy. 2018;73(1):29-36. DOI: 10.1111/all.13239.
- Gitter J, Shemer A, Suarez-Farinas M. Progressive action of Th2/Th22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. J Allergy Clin. Immunol. 2012;130(6):1344-1354. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
- Malik K, Heitmiller K, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin. 2017;35(3):317-326. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.006.
- Macaubas C, de Klerk N, Holt B. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. J Lancet. 2003;362(9391):1192-1197. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14542-4.
- Neaville W, Tisler C, Bhattacharya A. Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(4):740-746. DOI:10.1016/s0091-6749(03)01868-2.
- Prescott S, King B, Strong T, Holt P. The value of perinatal immune responses in predicting allergic disease at 6 years of age. J Allergy. 2003;58:1187-1194. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00263.x.
- Zang Y, Collier F, Naselli G. Cord blood monocyte-derived inflammatory cytokines suppress IL-2 and induce nonclassical Th2-type immunity associated with development of food allergy. J Sci Transl Med. 2016;8(321):321. DOI: 10.101126/scitranslmed.aad4322.

Информация об авторах / Information about the authors

**Побежимова Ольга Олеговна**, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО Самарского государственного медицинского университета. Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

E-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-9593-4807

**Жестков Александр Викторович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО Самарского государственного медицинского университета, Заслуженный деятель науки РФ. Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru  
ORCID ID 0000-0002-3960-830X

**Pobezhimova Olga Olegovna**, graduate student of department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology Samara State Medical University. 18, Samara, Gagarina str., 443079, Russian Federation.

E-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru  
ORCID ID 0000-0001-9593-4807

**Zhestkov Alexander Viktorovich**, MD, PhD, Professor, Chief of Department of Microbiology, Immunology and Allergology Samara State Medical University. 18, Samara, Gagarina str., 443079, Russian Federation.

E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru  
ORCID ID 0000-0002-3960-830X

**Сидорова Ольга Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО Самарского государственного медицинского университета. Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

E-mail: rambleruse@rambler.ru

ORCID ID 0000-0002-918-3-745x

**Кулагина Вера Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ЧУОА ВО Медицинский университет Реавиз. Российская Федерация, 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227.

E-mail: vksam@mail.ru

ORCID ID 0000-0002-8824-0046

**Sidorova Olga Sergeevna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology Samara State Medical University. 18, Samara, Gagarina str., 443079, Russian Federation.

E-mail: rambleruse@rambler.ru

ORCID ID 0000-0002-918-3-745x

**Kulagina Vera Victorovna**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Medicine Private institution educational organization of higher education "Medical University Reaviz". 227, Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russian Federation.

E-mail: vksam@mail.ru

ORCID ID 0000-0002-8824-0046

#### Участие авторов

- Сбор и обработка информации – О.О. Побежимова.
- Проверка собранной информации – А.В. Жестков.
- Анализ источников литературы – О.С. Сидорова.
- Концепция и дизайн исследования – О.В. Кулагина.

#### 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.

#### Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361>

## Персонализированный подход — основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом

Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто, Н.Х. Сетдикова

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

**РЕЗЮМЕ.** Заместительная иммунотерапия препаратами иммуноглобулина человека нормального — это основа терапии большинства форм первичного иммунодефицита (ПИД). Очень важно не только назначить заместительную терапию, но и правильно подобрать дозу, исходя из индивидуальных потребностей пациента на текущий момент. Кроме того, в реальной клинической практике мы довольно часто сталкиваемся с ситуацией, когда некоторые коморбидные состояния обуславливают необходимость выбора конкретного препарата из широкого спектра иммуноглобулинов для внутривенного введения — внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), представленных на российском фармакологическом рынке.

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты, ПИД, заместительная иммунотерапия, ВВИГ

**Для цитирования:** Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто, Н.Х. Сетдикова. Персонализированный подход — основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):81-92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361>

## A personalized approach to choice-making of an immunoglobulin for the replacement therapy in patients with primary immunodeficiency — is the way to success

T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto, N.H. Setdikova

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

**ABSTRACT.** Immunoglobulin replacement therapy is the most important treatment for the majority of Primary immunodeficiency (PID) forms. It is very important not only to prescribe replacement therapy, but also to choose the appropriate one according to individual patient's needs at the very moment. Furthermore, in real life clinical practice some comorbid conditions, which can occur in patient, necessitate the choice of a specific drug from a wide range of IVIG preparations presented on the Russian pharmaceutical market.

**Keywords:** primary immunodeficiency, PID, replacement therapy, IVIG

**For citation:** T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto, N.H. Setdikova. A personalized approach to choice-making an immunoglobulin for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency — is the way to success. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):81-92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361> (In Russ.)

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа врожденных заболеваний иммунной системы, насчитывающая более 400 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев [1–4]. Это очень разнородная группа: для каждой из форм характерен свой уникальный спектр клинических проявлений и различный возраст

появления симптомов. Объединяющей особенностью большинства форм ПИД является наличие рецидивирующих инфекций, преимущественно сино-пульмонального тракта [5]. Характерной чертой инфекционных процессов является торпидность к стандартным схемам антибиотикотерапии и отсутствие предрасполагающих факторов для развития тяжелых инфекций (например, курения, небла-

### Для корреспонденции

Манто Ирина Александровна, н.с., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва.  
E-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-6432-394X

Статья поступила 29.05.2020 г.  
Принята к печати 02.06.2020 г.  
Рекомендована к публикации  
Т.Г. Федосковой

гоприятных условий труда) [6]. В основе терапии многих форм ПИД лежит заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным [3]. Это препарат крови, преимущественно состоящий из иммуноглобулина G (IgG), получаемого из плазмы большого числа здоровых доноров. Главной задачей заместительной иммунотерапии является достижение контроля над инфекционными процессами. В качестве «суррогатного» маркера эффективности терапии используется претрансфузионный уровень IgG, целевым значением которого является показатель не менее 700–800 мг/дл [7].

Незаменимость препаратов иммуноглобулина человека нормального у пациентов с ПИД подчеркивается тем, что они внесены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в список жизненно необходимых препаратов для детей и взрослых [8]. Более того, проведение плацебо-контролируемых исследований этих препаратов признано невозможным по этическим соображениям [9].

По пути введения лекарственного средства препараты иммуноглобулина человека нормального разделяются на:

- Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения (ИГВМ);
- Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ВВИГ);
- Иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения (ПКИГ).

ИГВМ на сегодняшний день не рекомендуются к использованию у пациентов с ПИД ввиду своей неэффективности из-за выраженной инактивации в месте введения и низкого уровня системной биодоступности, а также в связи с высокой частотой побочных эффектов. Кроме того, препараты для внутримышечного введения не позволяют достичь необходимой концентрации IgG в крови [10, 11].

ПКИГ появились на фармакологическом рынке относительно недавно и уже успели зарекомендовать себя как безопасные и эффективные препараты для пациентов с ПИД. К сожалению, в настоящий момент они не имеют широкого распространения в России [12]. Наибольший опыт накоплен в отношении применения ВВИГ у пациентов с ПИД, поэтому именно на этих препаратах будет сфокусирована данная статья.

Рекомендуемая доза для проведения заместительной терапии ВВИГ для пациентов с ПИД составляет 0,4–0,8 г/кг массы тела 1 раз в 3–4 нед [3, 13–18]. При этом назначение препаратов в более высоких дозах (0,6–0,8 г/кг массы тела) может быть необходимо при инициации терапии, после перерывов в заместительной терапии более 3 мес, во время клинически значимых инфекционных эпизодов, при наличии сопутствующей патологии и/или осложнений, приводящих к потере белка (бронхоэктазы, энтеропатия, нефротический синдром) [16, 19].

Первые препараты ВВИГ появились в 60-х годах XX века. Эти препараты имели ряд существенных недостатков. Во-первых, при их производстве расщеплялись молекулы IgG (при этом Fc-фрагмент либо инактивировался, либо удалялся, считалось, что такая технология позволит снизить реактогенность препарата). Однако позднее стало понятно, что Fc-фрагмент не менее важен, чем Fab, для достижения эффективной защиты против инфекционных агентов. Во-вторых, первые препараты имели низкую степень очистки, высокий уровень IgA. Более того, эти препараты не были безопасны из-за возможной передачи трансмиссивных инфекций, что вызывало особенное беспокойство при их применении у пациентов с ПИД. В течение следующих 60 лет методика производства препаратов неуклонно развивалась, в процесс добавлялись новые этапы, позволяющие повысить эффективность, безопасность и удобство использования конечного продукта. Основными вехами в эволюции ВВИГ являются: применение для производства новых стабилизаторов, внедрение в процесс производства этапов, обеспечивающих вирусобезопасность, повышение стандартов степени очистки конечного продукта, достижение практически 100% функциональной активности молекулы IgG (за счет сохранения не только ее Fab, но и Fc-фрагментов). Сегодня мы работаем с современным поколением ВВИГ, имеющим высокий профиль эффективности, безопасности и переносимости. При этом современные производители находятся в постоянном поиске дополнительных возможностей для повышения качества своей продукции (табл. 1) [20].

На сегодняшний день существует большой выбор ВВИГ разных производителей. На территории РФ зарегистрирован и доступен широкий спектр различных ВВИГ:

- Октагам и Октагам 10% [21, 22];
- Габриглобин IgG [23];
- Гамунекс С [24];
- И.Г. Вена [25];
- Имбиоглобулин [26];
- Иммуновенин [27];
- Иммуноглобулин человека нормальный [28];
- Интратект [29];
- Привиджен [30];
- Сигардис и Сигардис-МТ [31, 32];
- Флебогамма [33].

Препараты иммуноглобулина человека нормального различных производителей не могут рассматриваться как эквивалентные и не являются дженериками. Они сравнимы по своей лечебной эффективности, однако имеют различия, обусловленные процессом производства (разные популяции доноров, распределение подклассов IgG, уровень IgA, стабилизаторы, уровень pH, вирусобезопасность и другие характеристики), определяющие безопас-

Таблица 1. Эволюция препаратов ВВИГ

Поколение	Особенности производства	Особенности
1-е поколение (1960-е годы)	Ферментативно (пепсин и плазмин) и химически (алкилирование) модифицированные IgG, не имевшие функционального Fc-фрагмента (с целью улучшения переносимости)	Очень невысокая лечебная эффективность препаратов
2-е поколение (1970-е годы)	В качестве стабилизаторов используются аминокислоты и углеводы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интактная молекула IgG</li> <li>• Fc-фрагмент 70–75%</li> <li>• Низкая степень очистки</li> <li>• Высокий уровень IgA</li> </ul>
3-е поколение (1980-е годы)	В процесс производства впервые включены этапы для достижения вирус-безопасности	Высокая чистота Полная активность Fc-фрагмента Высокая степень вирусной безопасности
4-е поколение (1990-е годы – настоящее время)	Повышение стандартов производства препаратов Появление препаратов, которые могут храниться при комнатной температуре Появление более концентрированных растворов (10%)	Высокое содержание IgG с нормальным распределением по подклассам, содержание мономеров и димеров более 95%. Активность Fc-фрагмента молекулы IgG приближается к 100%. Препараты получают, используя многоступенчатую схему инактивации вирусов, включающую не менее двух самостоятельных методов (обработка сольвентом-детергентном + инкубация при низких значениях pH или пастеризация в сочетании с обработкой полиэтиленгликолем)

ность и переносимость. Для достижения наилучшего результата лечения препарат иммуноглобулина человека нормального следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента [17, 18, 34, 35].

Несмотря на существующие послабления в методологии проведения клинических испытаний ВВИГ, процесс их производства, а также их состав четко регламентированы ВОЗ. Только соблюдение этих требований может гарантировать безопасность и эффективность терапии. Данные о соблюдении требований, предъявляемых ВОЗ к конечному продукту, должны быть отражены в инструкции по применению препарата, эффективность и безопасность подтверждена результатами исследований, проведенных в соответствии с требованиями GCP (good clinical practice) [9, 36–40]. Ряд препаратов, представленных на российском рынке, не соответствует требованиям ВОЗ (как в отношении производственного процесса, так в отношении информации о составе конечного продукта).

Как уже было сказано выше, имея общие показания, препараты ВВИГ обладают серьезными отличиями. Одной из важнейших характеристик конечного продукта является разнообразие антител. Согласно требованиям ВОЗ, для производства препарата иммуноглобулина человека нормального должна быть использована плазма не менее чем 1000 доноров [40]. Соблюдение этого правила гарантирует, что препарат содержит достаточное разнообразие антител для обеспечения эффективной защиты против широкого спектра инфекционных агентов [41]. Необходимо отметить, что немаловажную роль играет и исходная популяция доноров. Спектр

часто встречающихся инфекций зависит от климатической зоны проживания и может существенно отличаться. На российский рынок в течение последних лет активно выходят препараты китайского производства (Сигардис и Сигардис-МТ). Донорами крови, из которой впоследствии компания готовит препарат иммуноглобулина, являются жителями китайской провинции Сычуань. Данная провинция находится на юге Китая в субтропической климатической зоне, где структура инфекционной заболеваемости, а значит, и спектр антител в крови доноров существенно отличаются от средней полосы и севера Российской Федерации. В условиях эры медицины, основанной на доказательствах, требуется подтверждение эффективности и безопасности данных препаратов у пациентов с ПИД, проживающих на территории России, сравнительными исследованиями.

Одной из важнейших характеристик лечебной эффективности препаратов ВВИГ в готовой порции препарата является уровень IgG, который должен составлять не менее 95% (при содержании димеров и мономеров IgG не менее 90% общего содержания IgG). Распределение подклассов IgG должно быть указано в инструкции к препарату и соответствовать физиологическому. На сегодняшний день не все препараты ВВИГ отражают эти данные в инструкции (имбиоглобулин, иммуновенин, иммуноглобулин человека нормальный) [26–28], поэтому предсказать эффективность терапии крайне затруднительно, так как режим дозирования ВВИГ, описанный выше, разработан с расчетом на то, что производители гарантируют соблюдение требований [40].

Переходя от вопросов эффективности к вопросам безопасности ВВИГ, следует отметить, что безопасность и переносимость конечного продукта зависят от качественной элиминации патогенов и удаления примесей, обуславливающих побочные эффекты. Принимая во внимание, что препараты иммуноглобулина человека нормального это препараты крови, с их использованием сопряжен риск передачи трансмиссивных инфекций, поэтому непреложным требованием ВОЗ является обеспечение вирусной безопасности [40]. Данный параметр был выделен и российскими аллергологами-иммунологами (рис. 1) как самая приоритетная характеристика при выборе препарата ВВИГ (опрос проведен на независимой платформе для анонимного голосования *survey monkey* и включал 86 респондентов из числа членов РААКИ, назначающих терапию ВВИГ).

В процессе производства современные препараты проходят сложный многоэтапный процесс

для достижения вирусной безопасности (рис. 2). На 1-м этапе осуществляется тщательный отбор доноров, который подразумевает осмотр и сбор анамнеза для исключения доноров с риском наличия инфекционных заболеваний. Каждая донация проходит контроль на ВИЧ, вирусы гепатита В и С с использованием валидных тестов. Все образцы, в которых было подтверждено наличие хотя бы одного возбудителя, исключаются из дальнейшего производства. На третьем этапе тестируется весь пул плазмы, прежде чем начинается процесс производства. Для достижения эффективной элиминации вирусов используется не менее 3 ступеней инактивации и элиминации вирусов, которые отличаются у разных производителей. Применяемые методы должны быть эффективны как в отношении оболочечных вирусов (например, ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С), так и в отношении безоболочечных вирусов (например, парвовирус В19, вирус гепати-

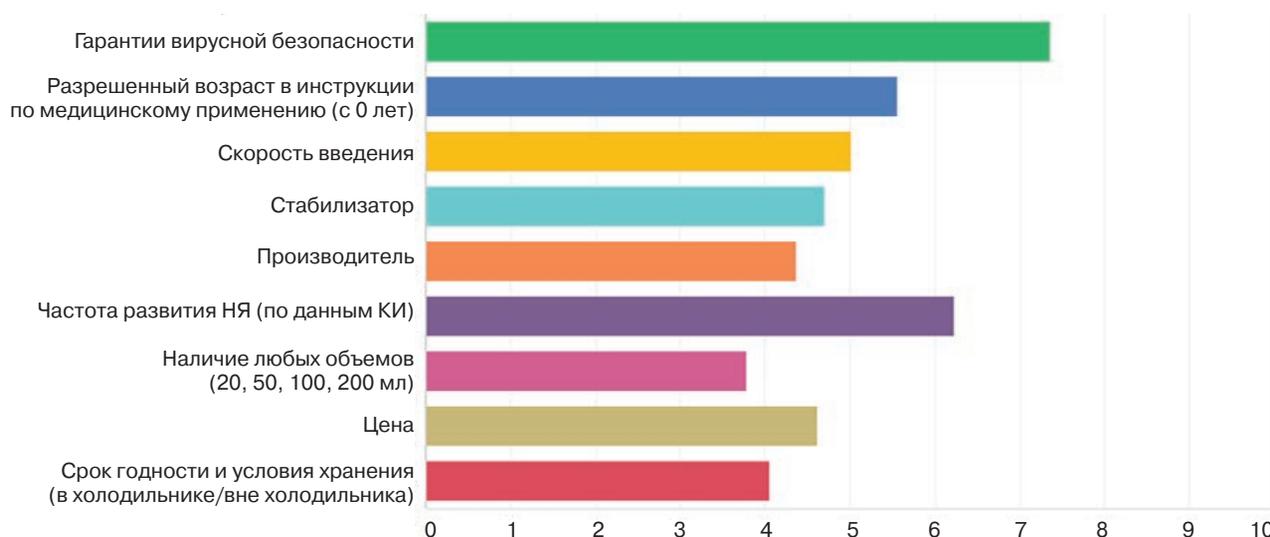


Рис. 1. Наиболее важные характеристики препаратов ВВИГ (на основе опроса «Первичные иммунодефициты. Использование ВВИГ» 86 членов РААКИ)



Рис. 2. Этапы обеспечения вирусной безопасности современных препаратов иммуноглобулина человека нормального

та А) [41]. В течение всего процесса производства серии препаратов многократно подвергаются исследованию на вирус-безопасность.

В контексте пациентов с ПИД особого внимания заслуживает парвовирус В19, который способен вызывать тяжелую аплазию кроветворения, что может стать смертельно опасным осложнением у пациентов с ПИД [42–44]. Некоторые препараты (например, иммуноглобулин человека нормальный и имбиоглобулин) не декларируют в своей инструкции безопасность конечного продукта в отношении данного патогена [26, 28]. Применение таких препаратов у пациентов с ПИД нежелательно, так как это может нанести непоправимый вред здоровью пациентов [40].

Появление новых потенциально угрожающих жизни вирусных инфекций (вирус Зика, SARS, MERS, SARS-COV2) определяет необходимость контроля пулов плазмы с учетом новых вирусов для обеспечения достаточной степени безопасности. Учитывая, что данные инфекции ранее в популяции не циркулировали, уверенности в том, что используемые средства инактивации позволяют эффективно элиминировать данные патогены из конечного продукта, нет. Так, препараты Октагам 5 и 10% не содержат указанных выше вирусов благодаря тому, что используемые методы вирусинактивации и элиминации (фракционирование холодным этанолом, обработка сольвент/детергентом, инактивация при низком рН (4,0)) позволяют контролировать безопасность препаратов в отношении вирусов Зика, MERS SARS и SARS-COV2 [45–48].

Переходя к вопросам переносимости ВВИГ, следует отметить, что побочные эффекты, возникающие при введении препаратов ВВИГ, можно условно разделить на часто встречающиеся (как правило, нетяжелые, обусловленные наличием примесей, димеров, техническими ошибками введения препаратов) и тяжелые. К первым относят головную боль, ощущение ломоты в суставах/пояснице, повышение температуры и др., ко вторым — острую почечную недостаточность, гемолиз, тромбоэмболические осложнения. Крайне редкими реакциями являются асептический менингит и анафилаксия [49].

Образование димеров и агрегатов молекул иммуноглобулина G при хранении — довольно серьезная проблема, с которой сталкиваются все производители современных препаратов. Это, как правило, обратимое явление, но усиливающееся с повышением концентрации IgG в растворе, и оно связано с природной активностью молекулы иммуноглобулина. Однако при внутривенном введении повышенное (>12%) число димеров и агрегатов молекул IgG может вызвать нежелательные явления, такие как головная боль, повышение температуры тела. Более ранними клиническими работами было показано, что меньшее содержание димеров в жидком ВВИГ

способствует его лучшей переносимости и реже вызывает нежелательные побочные эффекты [18]. Для противодействия этому естественному процессу при производстве препаратов ВВИГ используются стабилизаторы: углеводы (декстроза, мальтоза и сорбитол) и аминокислоты (глицин и L-пролин). Для производства большинства препаратов используется только один стабилизатор, при производстве двух препаратов (иммуновенин и иммуноглобулин человека нормальный) используется несколько стабилизаторов (табл. 2) [49, 50].

**Таблица 2. Стабилизаторы ВВИГ**

Стабилизатор	Препарат
Декстороза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигардис [31]</li> <li>• Иммуновенин [27]</li> <li>• Иммуноглобулин человека нормальный [28]</li> </ul>
Сорбитол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Флебогамма [33]</li> </ul>
Мальтоза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Октагам [22]</li> <li>• Октагам10% [21]</li> <li>• И.Г. Вена [25]</li> <li>• Иммуновенин [27]</li> <li>• Сигардис-МТ [32]</li> <li>• Габриглобин-IgG [23]</li> <li>• Имбиоглобулин [26]</li> </ul>
Глицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интрафект [29]</li> <li>• Гамунекс-С [24]</li> <li>• Иммуновенин [27]</li> <li>• Иммуноглобулин человека нормальный [28]</li> </ul>
L-пролин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Привиджен [30]</li> </ul>

Обратной стороной использования стабилизаторов является потенциальная возможность развития нежелательных явлений, связанных именно с ними [49].

Основные опасения, связанные с использованием ВВИГ, стабилизированных углеводами, как правило, были связаны с возможностью их применения у пациентов с сахарным диабетом. Однако декстроза, мальтоза и сорбитол метаболизируются в организме человека таким образом, что препараты, их содержащие, не представляют угрозы для больных этим заболеванием. Тем не менее надо учитывать, что некоторые глюкометры могут ложно идентифицировать мальтозу как глюкозу, в связи с чем при введении таких препаратов могут возникать ложные результаты, свидетельствующие о повышении уровня глюкозы. Поэтому следует использовать тест-системы, специфичные к глюкозе, чтобы избежать необоснованного назначения инсулина [21, 51]. Учитывая способность декстрозы и сорбитола метаболизироваться во фруктозу, следует избегать использования препаратов, содержащих данные стабилизаторы, у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы. Кроме того, в

очень редких случаях сорбитол сам по себе может вызывать симптомы непереносимости [51]. Также нужно учитывать, что мальтозу получают путем ферментативной обработки кукурузы, поэтому рекомендуется избегать использования ВВИГ, содержащих мальтозу, у пациентов с аллергией на кукурузу (см. табл. 2) [51].

Две аминокислоты применяются в качестве стабилизаторов ВВИГ: L-пролин и глицин. Оба вещества демонстрируют в этом качестве приблизительно одинаковые показатели эффективности и безопасности [52].

Индивидуальный подход требуется при выборе препарата для пациентов из некоторых особых групп: пациенты старше 65 лет, дети, пациенты с почечной недостаточностью, пациенты с риском тромбоэмболии. Следует отдать предпочтение препаратам с низким содержанием натрия. Также важно обратить внимание на такой показатель, как осмолярность, который отражает суммарную концентрацию всех растворенных частиц (в контексте ВВИГ – это углеводы и натрий). Ее уровень должен быть не ниже 240 мОсмоль/кг, предпочтительно использование препаратов с уровнем осмолярности, наиболее близким к физиологическому (280–296 мОсмоль/кг). В этих особых группах препаратами выбора являются 10% растворы иммуноглобулина человека нормального (так как их применение позволяет сократить объем вводимой жидкости) [49, 50].

Характеристикой, которую производитель обязан декларировать в инструкции к препарату, согласно требованиям ВОЗ, является и уровень IgA. При этом важно, чтобы уровень IgA был не выше заявленного. Во многих препаратах, представленных на российском рынке, инструкция к препарату не содержит данных об уровне IgA в растворе (Сигардис, Сигардис-МТ, иммуноглобулин человека нормальный, иммуновенин, имбиоглобулин, габриглобин-IgG). Поэтому сделать вывод о безопасности использования этих препаратов у пациентов невозможно [49, 50].

К наиболее серьезным побочным эффектам от применения ВВИГ относятся почечная недостаточность, гемолиз, тромбоэмболические осложнения. Причиной почечной недостаточности при введении ВВИГ является развитие прямого повреждающего действия на канальцы почек и вторичного повреждения при возникновении гемолиза [53].

Препаратами, способными оказать прямое повреждающее действие на почки, являются ВВИГ, содержащие сахарозу. Именно поэтому производство ВВИГ, содержащих в своем составе сахарозу, постепенно сокращается во всем мире, а среди ВВИГ, используемых в РФ, нет ни одного такого препарата [49].

Вторичное поражение почек чаще всего возникает вследствие развития гемолиза. В настоящее время известно, что причиной гемолиза является

высокий уровень изоагглютининов анти-А и анти-В в препаратах ВВИГ [53]. При производстве ВВИГ с использованием фракционирования этанолом (например, Октагам) количество изоагглютининов минимизируется. Поэтому данный вид фракционирования не требует дополнительного контроля популяций доноров и сопряжен с минимальным риском гемолиза. Если используется другой метод фракционирования белков, требуется исходный контроль донаций на содержание изоагглютининов и включение в процесс ступеней, элиминирующих изоагглютинины. В 2013 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования (на основе ретроспективного анализа публикаций) безопасности различных препаратов ВВИГ (с различными стабилизаторами) с точки зрения риска развития осложнений со стороны мочеполовой системы. Четыре из восьми исследованных препаратов зарегистрированы в РФ (Октагам, Привиджен, Флебогамма, Гамунекс). Наиболее благоприятный профиль безопасности был отмечен у Октагама (стабилизатор мальтоза). По результатам исследования, именно с его применением связано меньше всего осложнений у больных с предрасполагающими заболеваниями почек. Использование препаратов, стабилизированных аминокислотами, было связано с более высокой частотой развития нежелательных явлений со стороны мочевыделительной системы, а также с более высоким риском гемолитической анемии (в большей степени это касалось применения препаратов в высоких дозах для лечения аутоиммунных заболеваний) [53]. В дальнейшем с целью снижения риска подобных осложнений компании, использующие аминокислоты для стабилизации растворов ВВИГ, стали проводить более тщательный контроль популяций доноров на наличие изоагглютининов. Некоторыми производителями были разработаны дополнительные специальные методы уменьшения уровня изоагглютининов в конечном продукте [54]. Однако новых сравнительных исследований на эту тему не проведено.

С целью понижения прокоагулянтной активности конечного продукта и, как следствие, для снижения риска тромбообразования многие производители вносят в процесс производства дополнительные этапы. Например, с 2011 г. в процесс производства препаратов Октагам и Октагам 10% включен этап удаления активированного XI фактора свертывания. К тому же тест генерации тромбина проводится для каждой партии препаратов. Это привело к минимизации риска тромбоэмболии на фоне терапии ВВИГ [55].

Необходимо отметить, что риск тромбообразования более характерен для высокодозовых схем терапии. Пациентам с факторами риска (сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболические проявления в анамнезе и др.) требуется адекватная гидратация и использование антиагрегантов.

Таким образом, при выборе препарата ВВИГ следует учитывать возраст пациента, наличие некоторых редких наследственных заболеваний (аллергия на кукурузу, непереносимость фруктозы, гиперпролиемия), а также ряд коморбидных состояний (заболевания почек, сердечно-сосудистой системы) (табл. 3).

Помимо безопасности и эффективности применения препаратов иммуноглобулина человека нор-

зовых схем терапии. В 2014 г. были опубликованы результаты 20-летнего наблюдения за эффективностью этого препарата в реальной клинической практике у пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами. В исследование были включены 363 пациента с различными формами ПИД. По результатам было отмечено снижение частоты инфекционных заболеваний практически на 80%, тяжести инфекционных заболеваний — на 76,6%,

**Таблица 3. Условия персонализированного подхода к выбору ВВИГ для заместительной терапии**

Особые группы пациентов	Рекомендации
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты старше 65 лет</li> <li>• Пациенты с заболеванием почек (или риском их развития)</li> <li>• Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы</li> <li>• Пациенты с повышенным риском тромбоэмболических заболеваний</li> <li>• Дети</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуются 10% растворы иммуноглобулина нормального человеческого для в/в введения (для уменьшения объема вводимой жидкости)</li> <li>• Не рекомендуются ВВИГ с высокой осмолярностью</li> <li>• Не рекомендуются ВВИГ, содержащие большое количество натрия</li> </ul>
Наличие анти-IgA антител	Содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного
Наследственная непереносимость фруктозы	Запрещены препараты, содержащие сорбитол и фруктозу
Гиперпролиемия	Запрещены препараты, содержащие пролин
Аллергия на кукурузу	Запрещены препараты, содержащие мальтозу

мального очень важным является аспект удобства их использования. Большинство ВВИГ представляют собой растворы для инфузий, только иммуновенин представляет собой лиофилизат. Необходимость проведения дополнительных манипуляций при подготовке препарата обуславливает не только временные затраты, но и сопряжена с техническими ошибками, повышающими риск развития побочных эффектов [27].

Важным параметром качества ВВИГ является скорость введения. Препараты с высокой степенью очистки имеют хорошую переносимость, позволяющую вводить препарат быстро. Высокая скорость введения ВВИГ — практическое преимущество, позволяющее, с одной стороны, существенно сократить время инфузии, тем самым экономя время как самого пациента, так и медперсонала. Так, например, на введение полной дозы препарата Октагам 10% для пациента с массой тела до 60 кг может потребоваться не более часа [22–30].

Одним из первых препаратов ВВИГ, отвечающих всем перечисленным требованиям как в мире, так и в России, появился Октагам 5%, зарегистрированный в 1995 г. (в 2011 г. был зарегистрирован 10% раствор препарата). Накоплен большой опыт использования Октагама как для пациентов с ПИД и вторичным иммунодефицитом (ВИД) в среднетерапевтических дозах, так и для пациентов, требующих высокодо-

длительности инфекционных заболеваний — на 73,6%, потребности в антибактериальной терапии — на 72,2% (рис. 3). Результаты исследования наглядно продемонстрировали значимость заместительной терапии ВВИГ в плане ведения пациентов с ПИД. Ценностью исследования является большая

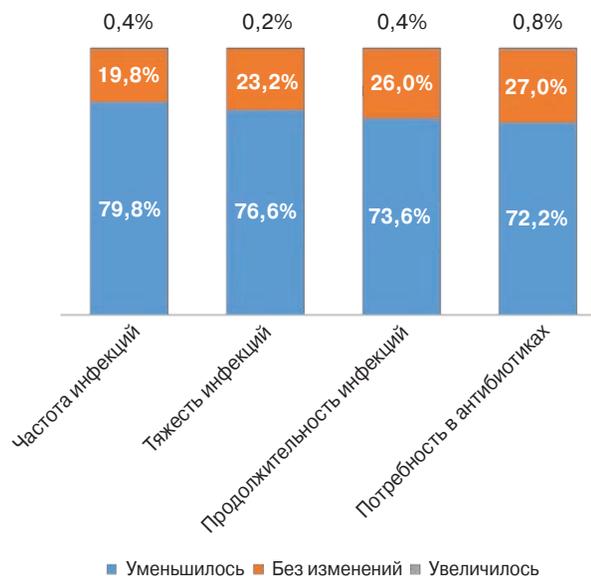


Рис. 3. Контроль над инфекционными заболеваниями у пациентов с ПИД на фоне заместительной терапии ВВИГ препаратами Октагам 5% и Октагам 10%

выборка пациентов (ПИД — орфанные заболевания, поэтому исследования на большой выборке единичны). Кроме того, все большее значение приобретают данные, полученные в условиях реальной клинической практики, когда оцениваются не «идеальные» пациенты, а пациенты всех возрастов с различными коморбидными состояниями, что не всегда возможно во время клинических испытаний [55].

Помимо эффективности препарат продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Эти результаты особенно важны, так как исследование выполнено в рутинной практике, то есть в него были включены пациенты из разных стран, из разных возрастных групп, с разными сопутствующими патологиями [55].

Многолетний опыт работы с препаратами Октагам и Октагам 10% в Российской Федерации также привел к высокой оценке профиля эффективности/безопасность данных препаратов по мнению аллергологов-иммунологов (опрос проведен на независимой платформе для анонимного голосования *survey monkey* и включал 86 респондентов из числа членов РААКИ, назначающих терапию ВВИГ) (рис. 4 а, б).

Таким образом, на сегодняшний день открываются большие возможности персонализированной терапии ВВИГ с учетом потребностей и клинических особенностей пациента. Тщательный анализ коморбидных состояний и возраста пациента поможет сделать терапию эффективной и безопасной.

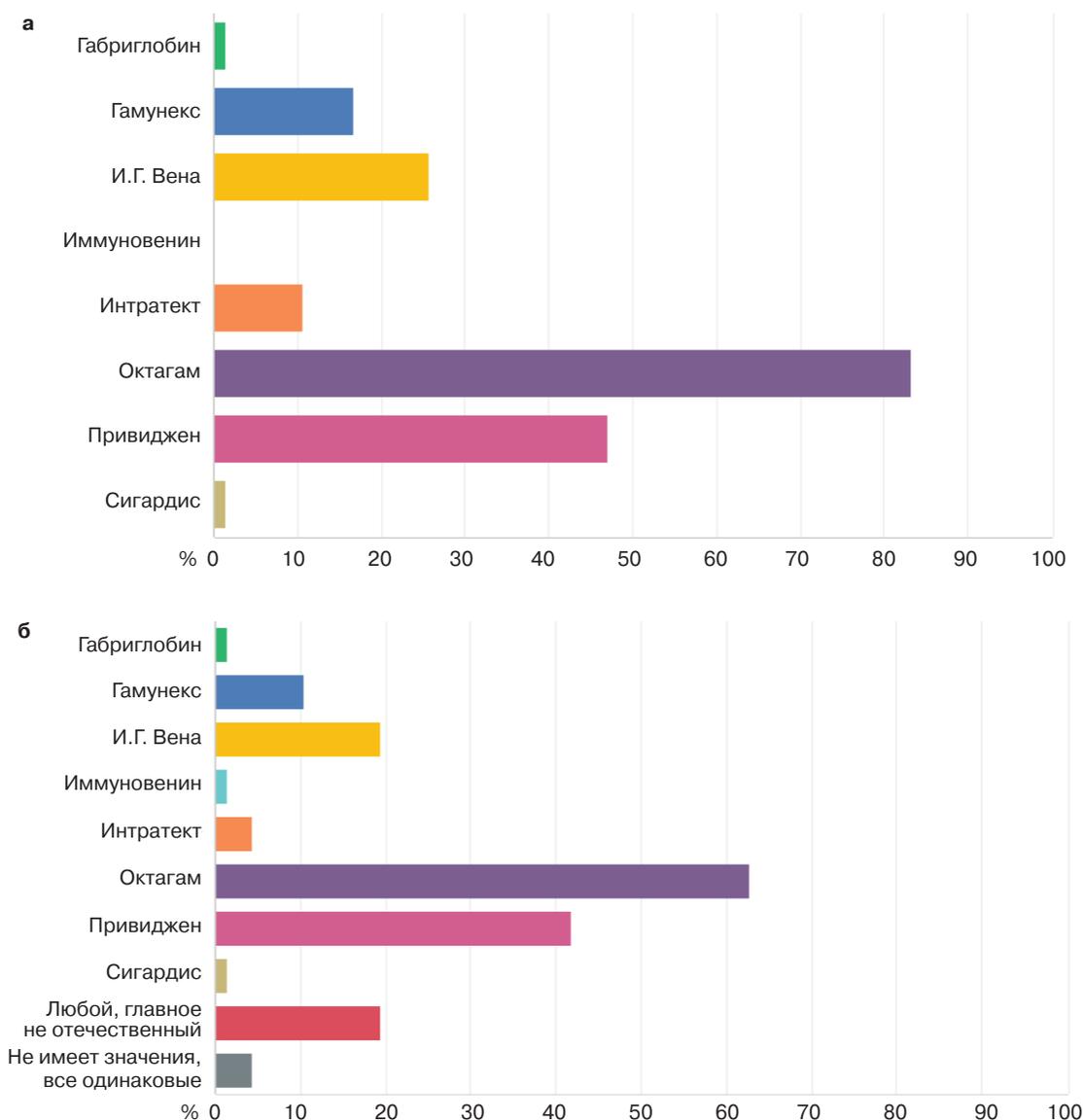


Рис. 4. Результаты анкетирования «Первичные иммунодефициты. Использование ВВИГ» среди членов РААКИ: а) Какой препарат ВВИГ, по Вашему мнению, вызывает наименьшее число побочных эффектов? б) Какой препарат Вы выберете при наличии возможности выбора?

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr.* 2019;86(10):873-874. DOI: 10.1007/s12098-019-03031-1.
2. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):145-165. DOI: 10.1007/s12016-018-8689-9.
3. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
4. Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. Berlin, Heidelberg: Publisher: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008:38. DOI: 10.1007/978-3-540-78936-9\_1.
5. Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2017:244. DOI: 10.1007/978-3-662-52909-6\_3.
6. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):396-414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09.
7. Quartier P, Debré M, De Blic J et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999;134(5):589-596. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70246-5.
8. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21<sup>st</sup> List. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Published 2019. Актуально на 29.05.2020.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf). Актуально на 29.05.2020.
10. Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol.* 1989;76(1):1-7.
11. García Rodríguez C, López Trascasa M, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin. *An Esp Pediatr.* 1987;27(6):411-415.
12. Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):S1-S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
13. Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM et al. The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med.* 2001;135(3):165. DOI: 10.7326/0003-4819-135-3-200108070-00008.
14. Ochs HD, Pinciario PJ. Octagam® 5%, an Intravenous IgG Product, Is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2004;24(3):309-314. DOI: 10.1023/B:JO-CI.0000025453.23817.3f.
15. Stein MR, Nelson RP, Church JA et al. Safety and Efficacy of Privigen®, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):137-144. DOI: 10.1007/s10875-008-9231-2.
16. Goudouris ES, Silva AM do R, Ouricuri AL et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo).* 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/s1679-45082017ae3844.
17. Кондратенко ИВ, Бологов АА. Внутривенные иммуноглобулины от создания до наших дней. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2018;(6):124-132.
18. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА. Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: новый 10% иммуноглобулин. *Терапевтический архив.* 2016;(4):82-87. DOI: 10.17116/terarkh201688482-87.
19. Абрамова ИН, Родина ЮА, Щербина АЮ. Эволюция препаратов внутривенных иммуноглобулинов и их клинического применения в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;(4):210-217. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-210-217.
20. João C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayru J, Kaveri S V. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol.* 2018;200(6):1957-1963. DOI: 10.4049/jimmunol.1701271.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=). Актуально на 29.05.2020.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Октагам 10%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fc-c0f761&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fc-c0f761&t=). Актуально на 29.05.2020.
23. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Габриглобин-IgG. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=). Актуально на 29.05.2020.
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гамунекс-С. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=). Актуально на 29.05.2020.
25. Инструкция по медицинскому применению препарата И.Г. Вена. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6be2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6be2&t=). Актуально на 29.05.2020.
26. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имбиоглобулин. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=). Актуально на 29.05.2020.
27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иммуновенин. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=). Актуально на 29.05.2020.
28. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иммуноглобулин человека нормальный. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=). Актуально на 29.05.2020.
29. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Интратект. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=). Актуально на 29.05.2020.
30. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Привиджен. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=). Актуально на 29.05.2020.
31. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иммуноглобулин Сигардис. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=). Актуально на 29.05.2020.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иммуноглобулин Сигардис-МТ. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=). Актуально на 29.05.2020.
33. Инструкция по применению Флебогамма 5%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b267d8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b267d8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=). Актуально на 29.05.2020.
34. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy*

- Clin North Am. 2008;28(4):833-849. DOI: 10.1016/j.ias.2008.07.001.
35. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. Вена у пациентов с первичным иммунодефицитом с преимущественным нарушением синтеза антитела. *Российский Аллергологический Журнал*. 2016;(1):16-22.
  36. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang*. 2010;98(1):12-28. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x.
  37. Laursen IA, Blou L, Sullivan JS, Bang P, Balstrup F, Houen G. Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma. *Transfus Med Hemotherapy*. 2014;41(3):205-212. DOI: 10.1159/000357982.
  38. Киргизов КИ, Скоробогатова ЕВ. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии. *Российский журнал детской онкологии и гематологии*. 2015;2(2):77. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83.
  39. Wasserman RL. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):95-111. DOI: 10.1016/j.ias.2018.08.001.
  40. IUIS/WHO notice. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol*. 1983;52(2):417-422.
  41. Sklar EM, Quencer RM, Bowen BC, Altman N, Villanueva PA. Magnetic resonance applications in cerebral injury. *Radiol Clin North Am*. 1992;30(2):353-366. DOI: 1535861.
  42. Brown KE, Young NS. Parvoviruses and Bone Marrow Failure. *Stem Cells*. 1996;14(2):151-163. DOI: 10.1002/stem.140151.
  43. Adams STM, Schmidt KM, Cost KM, Marshall GS. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovirus B19 Infection. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1711-e1715. DOI: 10.1542/peds.2011-2556.
  44. Ruiz Gutiérrez L, Albarrán F, Moruno H, Cuende E. Parvovirus B19 chronic monoarthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Reumatol Clínica*. 2015;11(1):58-59. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.07.001.
  45. Dichtelmüller HO, Biesert L, Fabbrizzi F et al. Robustness of solvent/detergent treatment of plasma derivatives: a data collection from Plasma Protein Therapeutics Association member companies. *Transfusion*. 2009;49(9):1931-1943. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02222.x.
  46. Kühnel D, Müller S, Pichotta A, Radomski KU, Volk A, Schmidt T. Inactivation of Zika virus by solvent/detergent treatment of human plasma and other plasma-derived products and pasteurization of human serum albumin. *Transfusion*. 2017;57(3pt2):802-810. DOI: 10.1111/trf.13964.
  47. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals*. 2005;33(2):95-99. DOI: 10.1016/j.biologics.2005.01.003.
  48. Остарфарма. Коронавирус и безопасность лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови. *Педиатрия сегодня*. 2020;(2):11.
  49. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1229-1243. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485.
  50. Vitiello G, Emmi G, Silvestri E, Di Scala G, Palterer B, Paronchi P. Intravenous immunoglobulin therapy: a snapshot for the internist. *Intern Emerg Med*. 2019;14(7):1041-1049. DOI: 10.1007/s11739-019-02150-z.
  51. Sun A, Teschner W, Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):577-587. DOI: 10.1586/eci.13.39.
  52. Sun AK, Wu Y, Pot G et al. Glycine and L-proline Demonstrate Similar IgG Stabilization in Liquid Immunoglobulin Intravenous 10% (IGIV) Formulations. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):AB18-AB18. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.081.
  53. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):275-284. DOI: 10.1159/000354893.
  54. Mallick R, Hubsch A, Barnes DG. Hemolytic adverse effects of intravenous immunoglobulin: modeling predicts risk reduction with anti-A/B immunoaffinity chromatography and to a lesser extent with anti-A donor screening. *Transfusion*. 2018;58(12):2752-2756. DOI: 10.1111/trf.14918.
  55. Frenzel W, Wietek S, Svae T-E, Debes A, Svorc D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(11):847-855. DOI: 10.5414/CP202782.

REFERENCES

1. Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr*. 2019;86(10):873-874. DOI: 10.1007/s12098-019-03031-1.
2. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):145-165. DOI: 10.1007/s12016-018-8689-9.
3. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
4. Primary Immunodeficiency Diseases./ Ed. Rezaei N., Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. Berlin, Heidelberg: Publisher: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008:38. DOI: 10.1007/978-3-540-78936-9\_1.
5. Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017:244. DOI: 10.1007/978-3-662-52909-6\_3.
6. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(3):396-414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09.
7. Quartier P, Debré M, De Blic J et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*. 1999;134(5):589-596. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70246-5.
8. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21<sup>st</sup> List. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Published 2019. Available at 29.05.2020.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf). Available at 29.05.2020.
10. Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*. 1989;76(1):1-7.
11. García Rodríguez C, López Trascasa M, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin. *An Esp Pediatr*. 1987;27(6):411-415.
12. Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):S1-S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
13. Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM et al. The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med*. 2001;135(3):165. DOI: 10.7326/0003-4819-135-3-200108070-00008.

14. Ochs HD, Pinciaro PJ. Octagam® 5%, an Intravenous IgG Product, Is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2004;24(3):309-314. DOI: 10.1023/B:JOCI.0000025453.23817.3f.
15. Stein MR, Nelson RP, Church JA et al. Safety and Efficacy of Privilgen®, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):137-144. DOI: 10.1007/s10875-008-9231-2.
16. Goudouris ES, Silva AM do R, Ouricuri AL et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo).* 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/s1679-45082017ae3844.
17. Kondratenko IV, Bologov AA. Vnutrivennyie immunoglobuliny ot sozdaniya do nashih dnei. *Pediatriya Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2018;(6):124-132 [In Russ.].
18. Latysheva TV, Latysheva EA, Martynova IA. Mesto immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v sovremennoi klinicheskoi praktike: Prividzhen – novyi 10% immunoglobulin [A place of intravenous immunoglobulins in current clinical practice: Privilgen is a novel 10% immunoglobulin]. *Ter Arkh.* 2016;88(4):82-87. DOI: 10.17116/terarkh201688482-87 [In Russ.].
19. Abramova IN, Rodina YA, Shcherbina AY. Intravenous immunoglobulin preparations evolution and their clinical use in pediatric practice. *Pediatriya Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019;(4):210-217. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-210-217 [In Russ.].
20. João C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayry J, Kaveri S V. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol.* 2018;200(6):1957-1963. DOI: 10.4049/jimmunol.1701271.
21. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medinskogo primeneniya oktagam. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
22. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata oktagam 10%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fcc0f761&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fcc0f761&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
23. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Gabriglobin-IgG. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
24. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Gamuneks-S. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
25. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata I.G. Vena. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6e2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6e2&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
26. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medinskogo primeneniya Imbioglobulin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
27. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Immunovenin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
28. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Immunovenin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
29. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medinskogo primeneniya Intratekt. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
30. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Prividzhen. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
31. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Immunoglobulin Sigardis. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
32. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Immunoglobulin Sigardis-MT. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
33. Instrukciya po primeneniyu Flebogamma 5%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b267d-8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b267d-8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
34. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):833-849. DOI: 10.1016/j.iaac.2008.07.001.
35. Latysheva EA, Latysheva TV, Martynova IA. Evaluation of efficacy and safety of intravenous immunoglobulin IG VENA in patients with primary antibody synthesis immunodeficiency. *Russian Journal of Allergy.* 2016;(1):16-22 [In Russ.].
36. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang.* 2010;98(1):12-28. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x.
37. Laursen IA, Blou L, Sullivan JS, Bang P, Balstrup F, Houen G. Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma. *Transfus Med Hemotherapy.* 2014;41(3):205-212. DOI: 10.1159/000357982.
38. Kirgizov KI, Skorobogatova EV. Intravenous Immunoglobulins: application of modern physiological solutions is able to improve results of the therapy. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;2(2):77-83. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83> [In Russ.].
39. Wasserman RL. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):95-111. DOI: 10.1016/j.iaac.2018.08.001.
40. IUIS/WHO notice. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol.* 1983;52(2):417-422.
41. Sklar EM, Quencer RM, Bowen BC, Altman N, Villanueva PA. Magnetic resonance applications in cerebral injury. *Radiol Clin North Am.* 1992;30(2):353-366. DOI: 1535861.
42. Brown KE, Young NS. Parvovirus and Bone Marrow Failure. *Stem Cells.* 1996;14(2):151-163. DOI: 10.1002/stem.140151.
43. Adams STM, Schmidt KM, Cost KM, Marshall GS. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovirus B19 Infection. *Pediatrics.* 2012;130(6):e1711-e1715. DOI: 10.1542/peds.2011-2556.
44. Ruiz Gutiérrez L, Albarrán F, Moruno H, Cuende E. Parvovirus B19 chronic monoarthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Reumatol Clínica.* 2015;11(1):58-59. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.07.001.
45. Dichtelmüller HO, Biesert L, Fabbrizzi F et al. Robustness of solvent/detergent treatment of plasma derivatives: a data collection from Plasma Protein Therapeutics Association member companies. *Transfusion.* 2009;49(9):1931-1943. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02222.x.
46. Kühnel D, Müller S, Pichotta A, Radomski KU, Volk A, Schmidt T. Inactivation of Zika virus by solvent/detergent treatment of human plasma and other plasma-derived products and pasteurization of human serum albumin. *Transfusion.* 2017;57(3pt2):802-810. DOI: 10.1111/trf.13964.
47. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals.* 2005;33(2):95-99. DOI: 10.1016/j.biologics.2005.01.003.
48. Octapharma. Koronavirus i bezopasnost' lekarstvennykh preparatov, poluchaemykh iz plazmy krovi. *Pediatriya Segodnya.* 2020;(2):11 [In Russ.].
49. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of in-

- travenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(11):1229-1243. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485.
50. Vitiello G, Emmi G, Silvestri E, Di Scala G, Palterer B, Paronchi P. Intravenous immunoglobulin therapy: a snapshot for the internist. *Intern Emerg Med.* 2019;14(7):1041-1049. DOI: 10.1007/s11739-019-02150-z.
  51. Sun A, Teschner W, Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(6):577-587. DOI: 10.1586/eci.13.39.
  52. Sun AK, Wu Y, Pot G et al. Glycine and L-proline Demonstrate Similar IgG Stabilization in Liquid Immunoglobulin Intravenous 10% (IGIV) Formulations. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):AB18-AB18. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.081.
  53. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):275-284. DOI: 10.1159/000354893.
  54. Mallick R, Hubsch A, Barnes DG. Hemolytic adverse effects of intravenous immunoglobulin: modeling predicts risk reduction with anti-A/B immunoaffinity chromatography and to a lesser extent with anti-A donor screening. *Transfusion.* 2018;58(12):2752-2756. DOI: 10.1111/trf.14918.
  55. Frenzel W, Wietek S, Svae T-E, Debes A, Svorc D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(11):847-855. DOI: 10.5414/CP202782.

Информация об авторах / Information about the authors

**Латышева Татьяна Васильевна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, зав. отделением, д.м.н., профессор. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: tvlat@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-1508-0640.

**Латышева Елена Александровна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, в.н.с., д.м.н. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: ealat@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-1606-205X

**Манто Ирина Александровна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, н.с. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: Irina.manto@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6432-394X

**Сетдикова Нелли Харисовна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, в.н.с., д.м.н. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: nsetdikova@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-2587-7928

**Tatiana V. Latysheva**, MD, PhD, Professor. The chief of the department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: tvlat@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0003-1508-0640

**Elena A. Latysheva**, MD, PhD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: ealat@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0002-1606-205X

**Irina A. Manto**, MD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: Irina.manto@yandex.ru  
ORSID ID: 0000-0001-6432-394X

**Nelli H. Setdikova**, MD, PhD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: nsetdikova@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0003-2587-7928

Участие авторов

- Концепция исследования – Т.В. Латышева.
- Написание текста – И.А. Манто, Е.А. Латышева.
- Редактирование – Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова.

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.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361>

## A personalized approach to choice-making of an immunoglobulin for the replacement therapy in patients with primary immunodeficiency – is the way to success

T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto, N.H. Setdikova

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

**ABSTRACT.** Immunoglobulin replacement therapy is the most important treatment for the majority of Primary immunodeficiency (PID) forms. It is very important not only to prescribe replacement therapy, but also to choose the appropriate one according to individual patient's needs at the very moment. Furthermore, in real-life clinical practice some comorbid conditions, which can occur in patient, necessitate the choice of a specific drug from a wide range of IVIG preparations presented on the Russian pharmaceutical market.

**Keywords:** primary immunodeficiency, PID, replacement therapy, IVIG

**For citation:** T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto, N.H. Setdikova. A personalized approach to choice-making an immunoglobulin for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency – is the way to success. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):81-92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361> (In Russ.).

---

## Персонализированный подход – основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом

Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто, Н.Х. Сетдикова

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

**РЕЗЮМЕ.** Заместительная иммунотерапия препаратами иммуноглобулина человека нормального – это основа терапии большинства форм первичного иммунодефицита (ПИД). Очень важно не только назначить заместительную терапию, но и правильно подобрать дозу, исходя из индивидуальных потребностей пациента на текущий момент. Кроме того, в реальной клинической практике мы довольно часто сталкиваемся с ситуацией, когда некоторые коморбидные состояния обуславливают необходимость выбора конкретного препарата из широкого спектра иммуноглобулинов для внутривенного введения – внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), представленных на российском фармакологическом рынке.

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты, ПИД, заместительная иммунотерапия, ВВИГ

**Для цитирования:** Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто, Н.Х. Сетдикова. Персонализированный подход – основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):81-92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361>

Primary immunodeficiencies (PIDs) are a group of congenital diseases of the immune system which includes more than 400 nosologies associated with loss, decrease or incorrect function of one or several its components [1–4]. It is a very heterogeneous group: each form has its unique spectrum of signs and different age of symptoms manifestation. Combining feature of most

forms of PIDs is a presence of relapsing infections, mainly those of sinopulmonary tract [5]. A typical feature of infectious processes is torpidity to standard schemes of antibiotic therapy and absence of predisposing factors for occurrence of severe infections (e.g., smoking, unfavourable work conditions) [6]. The therapy of many forms of PIDs is based on replacement therapy with normal

### For correspondence

Manto Irina, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.  
E-mail: [Irina.manto@yandex.ru](mailto:Irina.manto@yandex.ru)  
ORSID ID: 0000-0001-6432-394X

human immunoglobulin [3]. This is blood product that mainly consists of immunoglobulin G (IgG) obtained from plasma of large number of healthy donors. The main objective of replacement therapy is to achieve control over infectious processes. Trough level of IgG with target values not less than 700–800 mg/dL is used as a “surrogate” marker of therapy efficacy [7].

The importance of replacing normal human immunoglobulin products in patients with PID is stressed by the fact that they are listed in the List of Essential Medicines for Children and Adults by the World Health Organization (WHO) [8]. Moreover, placebo-controlled studies of these medicinal products are recognized as impossible due to ethic reasons [9].

Normal human immunoglobulin products are classified by the route of administration:

- Intramuscular normal human immunoglobulin (IMIG);
- Intravenous normal human immunoglobulin (IVIG);
- Subcutaneous normal human immunoglobulin (SCIG).

At present, IMIGs are not recommended for use in patients with PID because of inefficacy due to inactivation at administration site and low systemic bioavailability and due to high frequency of side effects. Besides, intramuscular products do not allow achieving necessary blood IgG level [10, 11].

SCIGs appeared on the pharmacological market relatively recently and have already proved themselves to be safe and effective products for patients with PID. Unfortunately, they are not widely used in Russia [12]. The greatest experience has been accumulated for IVIGs in patients with PID, therefore, this article will be focused on these very products.

Recommended dose for replacement therapy with IVIG for patients with PID is 0.4–0.8 g/kg of body weight once per 3–4 weeks [3, 13–18]. Meanwhile, the prescription of IVIG products at higher doses (0.6–0.8 g/kg of body weight) may be necessary in therapy initiation, after more than 3-month breaks in replacement therapy, during epidemically significant infectious episodes, if there is concomitant abnormality and/or complications which result in protein loss (bronchiectases, enteropathy, nephrotic syndrome) [16, 19].

The first IVIG products appeared in the 1960<sup>th</sup>. These products had a number of significant disadvantages. First of all, IgG molecules were split in manufacture (Fc fragment was either inactivated, or deleted, this technology leads to decreasing the product efficacy). However, it became later clear that Fc fragment is of not less importance than Fab to achieve effective protection against infectious agents. Secondly, the first products had low degree of purification, high level of IgA. Moreover, these products were not safe from the point of view of transmission of transmissible infections which caused special concerns in the context of administration in patients with PID. The manufacture procedure modified strongly during the following 60 years, by introduction of new steps which allowed to increase efficacy, safety and usability of IVIG products. The main landmarks in the IVIG evolution are as follows: use of new stabilizers, implementation of additional for virus inactivation, increased standards of purification degree of IVIG products, achievement of functional activity of IgG molecule (due to preserved both Fab and Fc fragments). Today we deal with modern generation of IVIG which have high efficacy, safety and tolerance profile. Meanwhile, modern manufacturers are in continuous search for additional abilities to increase the quality of their products (Table 1) [20].

**Table 1. Evolution of IVIG products**

Generation	Manufacture methods	Particularities
Generation 1 (1960-ies)	Enzymatically (pepsin and plasmin) and chemically (alkylation) modified IgG without functional Fc fragment (with the objective to improve tolerance).	Low efficacy of products
Generation 2 (1970-ies)	Amino acids and carbohydrates are used as stabilizers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intact molecule of IgG</li> <li>• Fc fragment activity 70–75%</li> <li>• Low degree of purification</li> <li>• High level of IgA</li> </ul>
Generation 3 (1980-ies)	New steps for virus safety were introduced in the manufacturing process for the first time	High purity full activity of Fc fragment, high degree of virus safety
Generation 4 (1990-ies - present)	Increased standards of products manufacturing Appearance of products which may be stored at room temperature Occurrence of more concentrated solutions (10 %)	High content of IgG with normal distribution into subclasses, monomer and dimer content of more than 95%. Activity of Fc fragment of IgG close to 100%. The products are produced by use of multi step scheme of virus activation which includes not less than two independent methods (processing with solvent-detergent + incubation at low pH or pasteurization in combination with processing with polyethylene glycol)

At present, there is wide choice of IVIG by different manufacturers. A wide spectrum of different IVIGs has been registered in the Russian Federation:

- Octagam and Octagam 10% [21, 22];
- Gabreglobine IgG [23];
- Gamunex C [24];
- I.G. Vena [25];
- Imbioglobulin [26];
- Immunovenin [27];
- Normal human immunoglobulin [28];
- Intratect [29];
- Privigen [30];
- Sigardis and Sigardis-MT [31, 32];
- Flebogamma [33].

Normal human immunoglobulin products by different manufacturers cannot be considered as equivalent and are not generic. They are comparable in respect of efficacy, however, have differences caused by the manufacturing process (different populations of donors, distribution of IgG subclasses, level of IgA, stabilizers, pH, viral safety and other characteristics) which determine the safety and tolerance. To achieve the best treatment result, normal human immunoglobulin product should be selected based on patient's individual particularities [17, 18, 34, 35].

Despite significant alleviations in the methodology of clinical studies of IVIG, their manufacturing process as well as composition are clearly regulated by the WHO, only compliance with these requirements may guarantee treatment safety and efficacy. Data on compliance with the requirements set by the WHO should be reflected in the prescribing information, efficacy and safety should be confirmed with the results of clinical trials performed in compliance with Good Clinical Practice (GCP) [9, 36–40]. A number of products marketed in Russia do not comply with the WHO's requirements (regarding both manufacturing process and information on IVIG product).

As specified above, despite of common indications, IVIG products have serious differences. One of the most important features of the IVIG product is variability of antibodies. According to WHO, plasma from not less than 1000 donors should be used for normal human immunoglobulin production [40]. Compliance with this rule guarantees that the product contains sufficient variability of antibodies to assure effective protection against wide spectrum of infectious agents [41]. It should be noted that donor population plays an important role as well. The spectrum of encountering infections depends on climatic zone of residence and may differ significantly. Product by Chinese manufacture (Sigardis and Sigardis-MT) have been actively launched to Russian market. The donor's blood which is used by the company to prepare immunoglobulin product are residents of Chinese province Szechuan. This province is in the south of China, in subtropic climatic zone where the structure of infectious morbidity and therefore spectrum of anti-

bodies in donors' blood differ from midland and north of the Russian Federation. The era of evidence based medicine requires confirmation of efficacy and safety of these products in patients with PID who live in Russia with comparative studies.

One of the most important efficacy characteristics of IVIG products is IgG level which should not be less than 95% (with the content of IgG dimers and monomers not less than 90%). The distribution of IgG subclasses should be specified in the prescribing information and comply with that physiological values. Today, not all IVIG products reflect these data in the prescribing information (Imbioglobulin, Immunovenin, Normal human immunoglobulin) [26–28], therefore, it is very difficult to foresee treatment efficacy since the above dosage regimen with IVIG has been developed with a view that manufacturers guarantee compliance with the requirements [40].

Switching from IVIG efficacy questions to safety aspects, it should be noted that safety and tolerance of IVIG depend on qualitative elimination of pathogens and removal of impurities which may cause the side effects. Taking into account that all normal human immunoglobulin products are blood products, they are associated with the risk of transmission of infections, thus, WHO's compulsory requirement is virus safety assurance [40]. This parameter has been also highlighted by Russian allergists-immunologists (Figure 1) as the most priority feature in choice of IVIG (the survey was performed on independent platform for anonymous voting "survey monkey" and included 86 respondents of the members of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists prescribing therapy with IVIG).

During manufacture process of modern IVIG products they undergo complex multi-step process to achieve virus safety (Figure 2). At step 1, the selection of donors includes physical examination and collection of history to exclude donors with risk of infectious diseases. Step 2 is the examination of each donation for HIV, hepatitis B and C viruses using valid laboratory tests. All samples with confirmed presence of at least one pathogen are excluded from further manufacture. At the third step, the whole plasma pool is tested before the manufacturing process starts. To achieve effective elimination of virus, not less than 3 steps of inactivation and elimination of viruses are used, which differ in different manufacturers. Used methods should be effective against both enveloped viruses (e.g., HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus) and non-enveloped viruses (e.g., parvovirus B19, hepatitis A virus) [41]. Product batches are multiply tested for virus safety during the whole manufacturing process.

In the setting of patients with PID, parvovirus B19 requires special attention, since it is able to cause severe hematopoiesis aplasia which may be fatal complication in patients with PID [42–44]. Some products (e.g., normal human immunoglobulin and imbioglobulin) do not declare safety of their products for this pathogen in

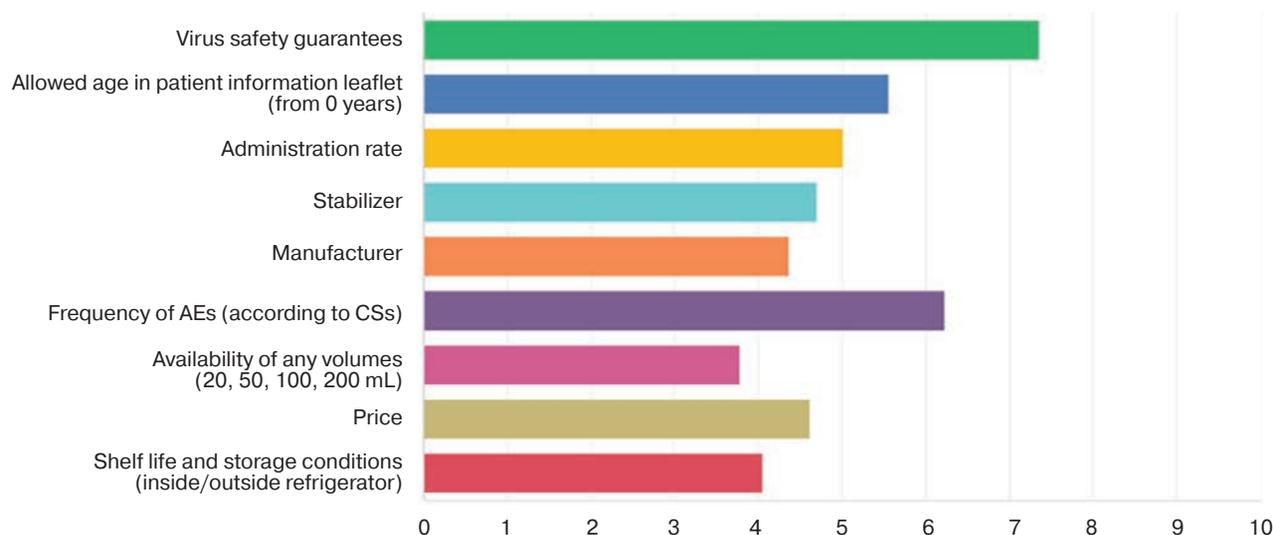


Figure 1. The most important IVIG characteristics (the survey «Primary immunodeficiency. The usage of IVIG» of 86 RAACI members)

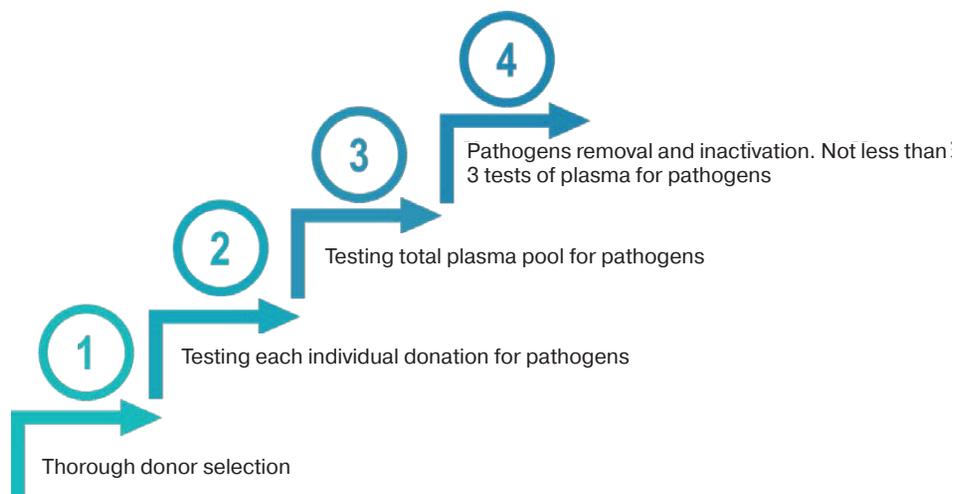


Figure 2. Steps of virus safety assurance in modern normal human immunoglobulins

their prescribing information [26, 28]. Use of such IVIG in patients with PID is undesirable since it may cause irreparable harm to patients' health [40].

Occurrence of new potential life-threatening virus infections (Zika virus, SARS, MERS, SARS-COV2) determine the need for plasma pool control taking into account new viruses to assure sufficient degree. Taking into account that these infections did not previously circulate in the population, there is no conviction that used inactivations agents allow effectively eliminate these pathogens from finished product. Octapharma has published an official statement that its products Octagam 5% and 10% do not contain the above viruses because used methods of virus inactivation and elimination (cold ethanol fractionation, treatment with solvent/detergent, inactivation at low pH (4.0)) allow controlling drugs safety regarding Zika virus, MERS SARS and SARS-COV2 [45–48].

Regarding the questions of IVIG tolerance, it should be noted that side effects that occur in the administra-

tion of IVIG products may be divided into common (as a common, not severe, caused mainly by impurities, dimers, technical errors of medicinal product administration) and severe. Those first include headache, joint/loin pain, increased body temperature, etc. Those second include acute renal failure, hemolysis, thromboembolic complications. Aseptic meningitis and anaphylaxis are very rare [49].

The formation of dimers and aggregates by immunoglobulin G molecules in storage is quite a serious problem all manufacturers of modern products face. As a rule, this is reversible events, however, aggravating with increase in IgG concentration in the solution, and it is associated with natural activity of immunoglobulin molecule. However, after intravenous administration, increased (>12%) number of dimers and aggregates of IgG molecule may cause adverse events such as headache, increased body temperature etc. Previous clinical trials demonstrated that lower content of dimers in IVIG promotes its better tolerance and rarer undesirable side

effects [18]. To prevent from this natural process, stabilizers: carbohydrates (dextrose, maltose and sorbitol) and amino acids (glycine and L-proline) are used in the manufacture of IVIG products. Only one stabilizer is used in manufacture of majority of products, several stabilizers are used in manufacture of two products (Immunovenin and Normal human immunoglobulin) (Table 2) [49, 50].

**Table 2. IVIG stabilizers**

Stabilizer	Product
Dextrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigardis [31]</li> <li>• Immunovenin [27]</li> <li>• Normal human immunoglobulin [28]</li> </ul>
Sorbitol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flebogamma [33]</li> </ul>
Maltose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flebogamma [33]</li> <li>• Octagam 10% [21]</li> <li>• I.G. Vena [25]</li> <li>• Immunovenin [27]</li> <li>• Sigardis-MT [32]</li> <li>• Gabreglobine-IgG [23]</li> <li>• Imbioglobulin [26]</li> </ul>
Glycine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intratect [29]</li> <li>• Gamunex-C [24]</li> <li>• Immunovenin [27]</li> <li>• Normal human immunoglobulin [28]</li> </ul>
L-proline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privigen [30]</li> </ul>

The other side of using stabilizers is potential occurrence of side effects associated exactly with them [49].

The main concerns associated with IVIGs stabilized with carbohydrates, as a rule, were associated with ability to use in patients with diabetes mellitus. However, dextrose, maltose and sorbitol are metabolized in human body in a way that products containing them do not pose any threat to patients with this disease. Nevertheless, it is necessary to take into account that some not specific test systems may falsely identify maltose as glucose and give false data on increased glucose when such medicinal products are administered. Thus, glucose-specific test systems should be used to avoid unjustified prescription of insulin [21, 51]. Taking into account the ability of dextrose and sorbitol to metabolize to glucose, the use of products containing these stabilizers should be avoided in patients with hereditary fructose intolerance. Besides, in very rare cases, sorbitol itself may cause intolerance symptoms [51]. It should be also considered that maltose is manufactured by enzymatic treatment of corn; therefore, it is recommended to avoid using maltose-containing IVIG in patients with corn allergy [51].

Two amino acids are used as IVIG stabilizers: L-proline and glycine. Both substances demonstrate approximately same efficacy and safety parameters [52].

Individual approach is required when the product is chosen for patients from some special populations: patients older than 65 years of age, children, patients with renal failure, patients at risk of thromboembolism. Products with the lowest sodium content should be pre-

ferred. It is also important to pay attention to osmolarity which reflects total concentration of all dissolved particles (in the setting of IVIG these are carbohydrates and sodium). Its level should not be less than 240 mOsmol/kg, the use of products with osmolarity most close to that physiological (280–296 mOsmol/kg) is preferable. In these special patients population, products of choice are 10% normal human immunoglobulin solutions (since the administration thereof allows to reduce the volume of administered liquid) [49, 50].

The characteristics to be declared by a manufacturer in the prescribing information according to WHO is IgA level as well. At the same time, it is important that the level of IgA must be claimed. In case of many products marketed in the Russia, the prescribing information does not contain data on IgA level in the solution (Sigardis, Sigardis-MT, Normal human immunoglobulin, Immunovenin, Imbioglobulin, Gabriglobine-IgG). Therefore, it is not possible to make a conclusion of safety of these products in patients [49, 50].

Most serious side effects of IVIG are renal failure, hemolysis, thromboembolic complications. The reason for renal failure in IVIG administration is development of direct damaging effect on the renal tubules and secondary damage caused by hemolysis [53].

The products which may have direct damaging effect on the kidneys are sucrose-containing IVIGs. This is precisely why the manufacture of sucrose-containing IVIGs is gradually decreasing worldwide, and there is not a single product like that among IVIGs used in the Russian Federation [49].

Secondary impairment of the kidneys most commonly occurs due to hemolysis. At present, it is known that the reason for hemolysis is high level of anti-A and anti-B isoagglutinins in IVIG products [53]. The amount of iso-hemagglutinins is minimized in IVIG manufacture using fractionation by ethanol (e.g., Octagam). Therefore, this type of fractionation does not require additional control of donor population and is associated with minimum risk of hemolysis. If other method of protein fractionation is used, initial control of donations for isohemagglutinins is required and steps eliminating isohemagglutinins should be included in the process.

In 2013, the results of comparative safety study (based on retrospective analysis of publications) of different IVIG products with different stabilizers from in patients with pre-existing renal comorbidities was published. Four of eight studied products are authorized in the Russian Federation (Octagam, Privigen, Flebogamma, Gamunex). Octagam (and maltose stabilizer) demonstrated the greatest safety. The use of products stabilized with amino acids was associated with higher frequency of renal adverse events and with higher risk of hemolytic anemia (to a greater extent it was related to administration of medicinal products at high doses for the treatment of autoimmune diseases) [53]. Further, to decrease the risk of such complications, the companies which use amino

acids for IVIG solutions stabilization, started to perform more thorough control of donor population for isohemagglutinins. Some manufacturers developed additional special methods for decrease in isoagglutinins level in the finished product [54]. However, no new comparative studies were performed for this topic.

To decrease procoagulant activity of IVIG products and consequently to decrease the risk of clot formation, many manufacturers add additional steps to the manufacturing process. E.g., since 2011, manufacturing processes of Octagam and Octagam 10% include activated coagulation factor XI elimination step. Additionally, thrombin generation assay is performed for each product batch. This minimized the risk of thromboembolism in the setting of therapy with IVIG [55].

It should be noted that clot formation risk is more typical of high dose treatment regimen. Patients with risk factors (cardiovascular diseases, thromboembolic events in the past history, etc.) need adequate hydration and use of drugs with antiaggregant activities.

Therefore, when choosing IVIG product, it is necessary to take into account patient’s age, presence of some rare hereditary diseases (corn allergy, fructose intolerance, hyperprolinemia) an a number of comorbid conditions (renal diseases, cardiovascular diseases) (Table 3).

of Octagam 10% in a patient with body weight up to 60 kg may take not more than an hour [22, 30].

One of the first IVIG products meeting all listed requirements both worldwide and in Russia was Octagam 5% authorized in 1995 (10% product solution was authorized in 2011). There is large experience with Octagam in both patients with PID and SID at low therapeutic doses and patients requiring high dose treatment regimen. In 2014, the results of almost 20-year observation of this product efficacy in real clinical practice in patients with primary and secondary immunodeficiencies were published. The study included 363 patients with different forms of PID. The results demonstrated decrease in frequency of infectious diseases practically by 80%, severity of infectious diseases practically by 76.6%, period of infectious diseases by 73.6%, need for antibacterial therapy by 72.2% (Figure 3). The results made clear the significance of replacement therapy with IVIG in respect of treatment of patients. The value of the study is large patient sample (PIDs are orphan diseases, thus, studies on large sample are sporadic). Besides, importance is being increasingly attached to data obtained in real clinical practice, when not “ideal” patients but patients of all ages with comorbid conditions are evaluated, which is not always possible during clinical trials [55].

**Table 3. A personalized approach to choice-making of an immunoglobulin for the replacement therapy**

Special patient populations	Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients older than 65 years</li> <li>• Patients with renal diseases (or risk of them)</li> <li>• Patients with cardiovascular diseases</li> <li>• Patients with increased risk of thromboembolic events</li> <li>• Children</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I.V. 10% normal human immunoglobulin solutions are recommended (to reduce volume of administered liquid)</li> <li>• IVIG with high osmolarity are not recommended</li> <li>• IVIG with high sodium content are not recommended</li> </ul>
Presence of anti-IgA antibodies	Content of IgA should be specified and should not exceed the label claim
Hereditary fructose intolerance	Sorbitol- and fructose-containing products are prohibited
Hyperprolinemia	Proline-containing products are prohibited
Corn allergy	Maltose-containing products are prohibited

Besides safety and efficacy of administration of normal human immunoglobulin products, the aspect of convenience of use is very important. Most IVIGs are infusion solutions and only Immunovenin is lyophilized powder. The need for additional manipulations while preparing the product for infusion is not only time expenditures but is also associated with technical errors which increase the risk of side effects [27].

An important quality parameter of IVIG is administration rate. Products with high purification degree have good tolerance which allows rapid administration of the product. High administration rate of IVIG is a practical advantage which allows, on one hand, to significantly reduce infusion time therefore saving both patient’s and medical staff’s time. So, the administration of full dose

Besides efficacy, the product demonstrated good tolerance and safety. These results are especially important because this is a study of routine practice study, i.e. it included different patients from different countries, from different age groups, with different comorbidities [55].

Long-term experience with Octagam and Octagam 10% in the Russian Federation also resulted in high evaluation of efficacy/safety profile of these products according to allergist-immunologists (the survey was performed on independent platform for anonymous voting survey monkey and included 86 respondents of the members of RAACI prescribing therapy with IVIG) (Figures 4 a and b).

Thus, today there are wide opportunities for personalized therapy with IVIG taking into account patient’s

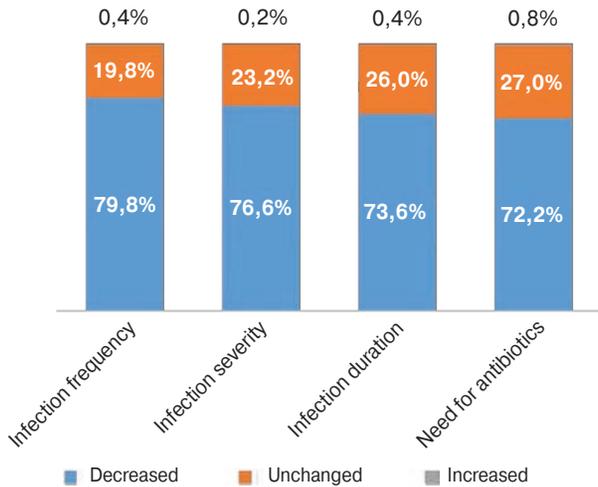


Figure 3. Control over infections in Patients with PID, receiving replacement therapy with Octagam 5% and Octagam 10%

needs and clinical particularities. Thorough analysis of comorbid conditions and patient’s age may make therapy efficient and safe.

(List of references has been prepared according to international requirements; see <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

REFERENCES

1. Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? Indian J Pediatr. 2019;86(10):873-874. DOI: 10.1007/s12098-019-03031-1.
2. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;57(2):145-165. DOI: 10.1007/s12016-018-8689-9.
3. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
4. Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. Berlin, Heidelberg: Publisher:

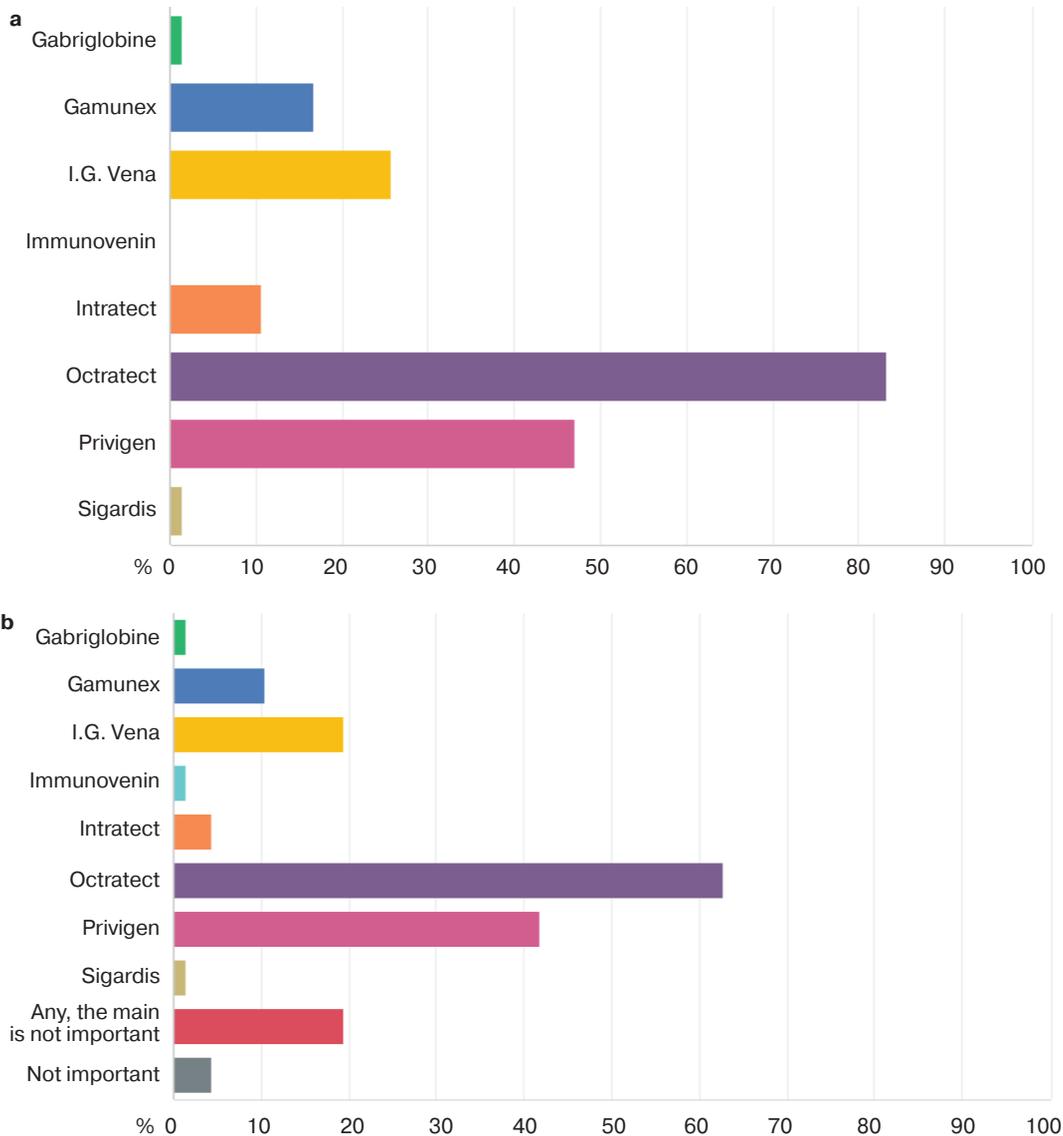


Figure 4. The results of “Primary immunodeficiency. The usage of IVIG” survey among the members of RAACI: a) How do you think, which product has the smallest number of side effects? b) What product would you chose if there is choice?

- Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008:358. DOI: 10.1007/978-3-540-78936-9\_1.
5. Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N., Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017:582. DOI: 10.1007/978-3-662-52909-6\_3.
  6. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):396-414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09.
  7. Quartier P, Debré M, De Blic J et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999;134(5):589-596. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70246-5.
  8. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21<sup>st</sup> List. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Published 2019. Available at 29.05.2020.
  9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf). Available at 29.05.2020.
  10. Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol.* 1989;76(1):1-7.
  11. García Rodríguez C, López Trascasa M, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin. *An Esp Pediatr.* 1987;27(6):411-415.
  12. Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):S1-S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
  13. Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM et al. The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med.* 2001;135(3):165. DOI: 10.7326/0003-4819-135-3-200108070-00008.
  14. Ochs HD, Pinciaro PJ. Octagam<sup>®</sup> 5%, an Intravenous IgG Product, Is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2004;24(3):309-314. DOI: 10.1023/B:JOCI.0000025453.23817.3f.
  15. Stein MR, Nelson RP, Church JA et al. Safety and Efficacy of Privigen<sup>®</sup>, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):137-144. DOI: 10.1007/s10875-008-9231-2.
  16. Goudouris ES, Silva AM do R, Ouricuri AL et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo).* 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/s1679-45082017ae3844.
  17. Kondratenko IV, Bologov AA. Vnutrivennyie immunoglobuliny ot sozdaniya do nashih dnei. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2018;(6):124-132 [In Russ.].
  18. Latysheva TV, Latysheva EA, Martynova IA. Mesto immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v sovremennoi klinicheskoi praktike: Prividzhen – novyi 10% immunoglobulin [A place of intravenous immunoglobulins in current clinical practice: Privigen is a novel 10% immunoglobulin]. *Ter Arkh.* 2016;88(4):82-87. DOI: 10.17116/terarkh201688482-87 [in Russ.].
  19. Abramova IN, Rodina YA, Shcherbina AY. Intravenous immunoglobulin preparations evolution and their clinical use in pediatric practice. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019;(4):210-217. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-210-217 [In Russ.].
  20. João C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayry J, Kaveri SV. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol.* 2018;200(6):1957-1963. DOI: 10.4049/jimmunol.1701271.
  21. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medinskogo primeneniya Oktagam. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  22. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Oktagam 10%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fcc0f761&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fcc0f761&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  23. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Gabriglobin-IgG. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  24. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Gamuneks-S. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  25. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata I.G. Vena. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174ebe6e2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174ebe6e2&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  26. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medinskogo primeneniya Imbioglobulin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  27. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Immunovenin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  28. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Immunovenin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  29. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medinskogo primeneniya Intratekt. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  30. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Prividzhen. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  31. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Immunoglobulin Sigardis. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  32. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Immunoglobulin Sigardis-MT. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  33. Instrukciya po primeneniyu Flebogamma 5%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b267d8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844d-ccc589&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b267d8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844d-ccc589&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
  34. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):833-849. DOI: 10.1016/j.iac.2008.07.001.
  35. Latysheva EA, Latysheva TV, Martynova IA. Evaluation of efficacy and safety of intravenous immunoglobulin IG VENA in patients with primary antibody synthesis immunodeficiency. *Russian Journal of Allergy.* 2016;(1):16-22 [In Russ.].
  36. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang.* 2010;98(1):12-28. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x.
  37. Laursen IA, Blou L, Sullivan JS, Bang P, Balstrup F, Houen G. Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma. *Transfus Med Hemotherapy.* 2014;41(3):205-212. DOI: 10.1159/000357982.
  38. Kirgizov KI, Skorobogatova EV. Intavenous Immunoglobulins: application of modern physiological solutions is able to improve results of the therapy. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;2(2):77-83. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83> [In Russ.].
  39. Wasserman RL. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):95-111. DOI: 10.1016/j.iac.2018.08.001.
  40. IUIS/WHO notice. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol.* 1983;52(2):417-422.
  41. Sklar EM, Quencer RM, Bowen BC, Altman N, Villanueva PA. Magnetic resonance applications in cerebral injury. *Radiol Clin North Am.* 1992;30(2):353-366. DOI: 1535861.
  42. Brown KE, Young NS. Parvoviruses and Bone Marrow Failure. *Stem Cells.* 1996;14(2):151-163. DOI: 10.1002/stem.140151.
  43. Adams STM, Schmidt KM, Cost KM, Marshall GS. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovi-

- rus B19 Infection. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1711-e1715. DOI: 10.1542/peds.2011-2556.
44. Ruiz Gutiérrez L, Albarrán F, Moruno H, Cuende E. Parvovirus B19 chronic monoarthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Reumatol Clínica*. 2015;11(1):58-59. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.07.001.
  45. Dichtelmüller HO, Biesert L, Fabbri F et al. Robustness of solvent/detergent treatment of plasma derivatives: a data collection from Plasma Protein Therapeutics Association member companies. *Transfusion*. 2009;49(9):1931-1943. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02222.x.
  46. Kühnel D, Müller S, Pichotta A, Radomski KU, Volk A, Schmidt T. Inactivation of Zika virus by solvent/detergent treatment of human plasma and other plasma-derived products and pasteurization of human serum albumin. *Transfusion*. 2017;57(3pt2):802-810. DOI: 10.1111/trf.13964.
  47. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals*. 2005;33(2):95-99. doi:10.1016/j.biologics.2005.01.003.
  48. Octapharma. Koronavirus i bezopasnost' lekarstvennyh preparatov, poluchaemyh iz plazmy krovi. *Pediatrics segodnya*. 2020;(2):11 (In Russ.).
  49. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1229-1243. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485.
  50. Vitiello G, Emmi G, Silvestri E, Di Scala G, Palterer B, Parronchi P. Intravenous immunoglobulin therapy: a snapshot for the internist. *Intern Emerg Med*. 2019;14(7):1041-1049. DOI: 10.1007/s11739-019-02150-z.
  51. Sun A, Teschner W, Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):577-587. DOI: 10.1586/eci.13.39.
  52. Sun AK, Wu Y, Pot G et al. Glycine and L-proline Demonstrate Similar IgG Stabilization in Liquid Immunoglobulin Intravenous 10% (IGIV) Formulations. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):AB18-AB18. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.081.
  53. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):275-284. DOI: 10.1159/000354893.
  54. Mallick R, Hubsch A, Barnes DG. Hemolytic adverse effects of intravenous immunoglobulin: modeling predicts risk reduction with anti-A/B immunoaffinity chromatography and to a lesser extent with anti-A donor screening. *Transfusion*. 2018;58(12):2752-2756. DOI: 10.1111/trf.14918.
  55. Frenzel W, Wietek S, Svae T-E, Debes A, Svorc D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(11):847-855. DOI: 10.5414/CP202782.

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

**Латышева Татьяна Васильевна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, зав. отделением, д.м.н., профессор. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: tvlat@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-1508-0640.

**Латышева Елена Александровна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, в.н.с., д.м.н. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: ealat@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-1606-205X

**Манто Ирина Александровна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, н.с. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: Irina.manto@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6432-394X

**Сетдикова Нелли Харисовна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, в.н.с., д.м.н. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: nsetdikova@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-2587-7928

**Tatiana V. Latysheva**, MD, PhD, Professor. The chief of the department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: tvlat@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0003-1508-0640

**Elena A. Latysheva**, MD, PhD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: ealat@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0002-1606-205X

**Irina A. Manto**, MD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: Irina.manto@yandex.ru  
ORSID ID: 0000-0001-6432-394X

**Nelli H. Setdikova**, MD, PhD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: nsetdikova@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0003-2587-7928

#### Authors participation

- Concept – T.V. Latysheva.
- Writing a text – I.A. Manto, E.A. Latysheva.
- Editing – T.V. Latysheva, N.H. Setdikova.

#### Additional statements

The authors agree to the publication of the submitted work.  
The authors confirm that this manuscript is not submitted for publication in other journals and has not been accepted for publication in other journals currently.

#### Funding source

This research received no external funding.

#### Conflict of interest

The authors declares no conflict of interest.

## КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

---

### 2020

#### **Master Class on Perioperative Hypersensitivity**

31 марта – 2 апреля 2020 г.

Верона, Италия

<https://www.eaaci.org/master-classes/master-class-on-perioperative-hypersensitivity>

#### **Drug Hypersensitivity Meeting (DHM)**

2–4 апреля 2020 г.

Верона, Италия

<https://www.eaaci.org/focused-meetings/dhm-2020>

#### **16-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и клинической иммунологии**

1–3 июня 2020 г.

Москва, Россия

<http://raaci.ru/education/events/450.html?tpl=14>

#### **Ежегодный конгресс ЕААСИ**

6–10 июня 2020 г.

Лондон, Великобритания

<https://www.eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2020>

#### **European Consortium on Application of Flow Cytometry in Allergy (EUROBAT 2020)**

15 октября 2020 г.

Манчестер, Великобритания

<https://www.eaaci.org/eaaci-events/focused-meetings/upcoming-focused-meetings.html>

#### **Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM)**

15–17 октября 2020 г.

Манчестер, Великобритания

<https://www.eaaci.org/eaaci-events/focused-meetings/upcoming-focused-meetings.html>

#### **International Severe Asthma Forum (ISAF 2020)**

22–24 октября 2020 г.

Рим, Италия

<https://www.eaaci.org/focused-meetings/isaf-2020>

#### **Первый конгресс по молекулярной аллергологии (МАС–2020)**

1–2 декабря 2020 г.

г. Москва, Россия

<http://raaci.ru/education/news/484.html>

**Уважаемые коллеги!**

Доводим до Вашего сведения, что на клинической базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России работает  
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Приглашаем врачей на циклы повышения квалификации!**

В 2020 г. на нашей кафедре проводятся циклы повышения квалификации продолжительностью 216 академических часов (сертификационные циклы) и 36 часов (в рамках НМО – непрерывного медицинского образования).

Информация о датах проведения циклов в рамках НМО и возможность подачи заявки на указанные циклы предоставлена на сайте [edu.rosminzdrav.ru](http://edu.rosminzdrav.ru)

Заведующий кафедрой: академик РАН, профессор *Хаитов Рахим Мусаевич*

Ответственный за подготовку врачей:

Зав. учебной частью, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии: к.м.н. *Медуница Екатерина Николаевна*  
Контакты: e-mail: [medunitsyna.kate@yandex.ru](mailto:medunitsyna.kate@yandex.ru); тел. 8-926-593-74-88

Место проведения занятий: г. Москва, Каширское ш., д. 24, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Схема проезда: метро «Каширская», выход в сторону ул. Москворечье.

Форма оплаты: обучение проводится как на бюджетной, так и на контрактной основе.

Обращаем Ваше внимание на то, что документы для прохождения цикла необходимо предоставить не позднее чем за 2–3 недели до его начала!

**Учебный план на 2020 г.**

№ п/п	Наименование цикла	Вид обучения	Контингент слушателей	Дата проведения	Продолжительность обучения (часы)
1	Клиническая аллергология и иммунология	Сертификационный цикл	Врачи аллергологи-иммунологи	03.02.2020 – 17.03.2020	216
2	Аллергопатология в практике современного врача	Повышение квалификации (в рамках НМО)	Врачи лечебных специальностей, клинической лабораторной диагностики	03.02.2020 – 08.02.2020	36
3	Имунопатология в практике современного врача	Повышение квалификации (в рамках НМО)	Врачи лечебных специальностей, клинической лабораторной диагностики	02.03.2020 – 07.03.2020	36
4	Современные подходы к диагностике и лечению аллергических заболеваний	Повышение квалификации (в рамках НМО)	Врачи лечебных специальностей, клинической лабораторной диагностики	21.09.2020 – 26.09.2020	36
5	Клиническая аллергология и иммунология	Сертификационный цикл	Врачи аллергологи-иммунологи	21.09.2020 – 31.10.2020	216
6	Новые направления в клинической иммунологии	Повышение квалификации (в рамках НМО)	Врачи лечебных специальностей, клинической лабораторной диагностики	16.11.2020 – 21.11.2020	36
7	Аллергия и иммунопатология в широкой клинической практике	Повышение квалификации (в рамках НМО)	Врачи аллергологи-иммунологи	16.11.2020 – 26.12.2020	216

## Памяти Валентины Борисовны Гервазиевой

18 мая 2020 г. ушла из жизни Валентина Борисовна Гервазиева, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, замечательный ученый и учитель, человек с неукротимой жадностью узнавания нового, широким научным кругозором и неиссякаемой творческой активностью.

Военное детство и послевоенная юность в Черновцах, студенческие годы в Черновицком медицинском институте, первые шаги молодого врача на востоке Украины сформировали твердый характер и стремление Валентины Борисовны постигать «непостижимое», добиваться поставленных целей, отстаивать свои убеждения. Свой путь в науке Валентина Борисовна начинала в Научно-исследовательской аллергологической лаборатории АМН СССР под руководством основоположника отечественной аллергологии А.Д. Адо. Именно там происходило становление ученого — аллерголога, иммунолога, неординарно мыслящего эрудита и активного участника научных дискуссий.

В 1968 г. Валентина Борисовна защитила кандидатскую диссертацию, в 1984-м — докторскую. В НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Валентина Борисовна работала более 50 лет. В 1989 г. Валентина Борисовна создала и возглавила лабораторию аллергодиагностики, оставаясь ее бессменным руководителем.

Валентина Борисовна была ведущим специалистом в области аллергологии и иммунологии, возглавляла научное направление НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова по изучению факторов внешней среды, способствующих формированию аллергического фенотипа у детей и созданию технологии получения новых диагностических тест-систем и аллергенных препаратов. Под руководством Валентины Борисовны созданы иммуноферментные системы для диагностики аллергии, аутоиммунитета и оценки эффективности иммунотерапии у больных аллергическими заболеваниями.

Валентина Борисовна опубликовала более 300 научных работ в ведущих отечественных и зарубежных научных журналах. Но не только научные труды делают высококлассного исследователя уче-



ным. Главное достижение Валентины Борисовны как ученого — ее многочисленные ученики и последователи.

Более 30 кандидатских и докторских диссертаций защищены под ее руководством, несколько лабораторий института возглавляют ее ученики, «выпускники» созданной Валентиной Борисовной научной школы аллергологов работают практически во всех регионах нашей страны и за рубежом. На протяжении многих лет Валентина Борисовна проводила совместные научные исследования с зарубежными коллегами. Валентина Борисовна всегда предъявляла самые высокие требования не только к собственным исследованиям, но и к работам своих коллег и молодых специалистов.

За вклад в развитие медицинской науки и практику здравоохранения Валентина Борисовна награждена знаком «Отличник здравоохранения», медалями «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», Почетной грамотой Российской академии медицинских наук. За многолетнюю плодотворную деятельность награждена памятными медалями И.И. Мечникова в честь 90-летия и 100-летия нашего института.

Трудно говорить о человеке «был». Еще труднее говорить «была» о Валентине Борисовне. Неординарная личность, преданный друг, человек высокого чувства долга и равнодушный ни в научном труде, ни в жизни — все это о Валентине Борисовне.

Желание узнавать новое и восхищаться им Валентина Борисовна пронесла через всю свою жизнь. Знаток и любитель музыки, страстный путешественник, Валентина Борисовна вдохновляла многих молодых коллег и своих учеников постигать не только науку, но и саму жизнь во всех ее прекрасных, а порой и драматических проявлениях.

29 мая 2020 г. Валентине Борисовне исполнился бы 81 год.

Когда умирает Учитель и Друг, с которым посчастливилось идти вместе «через тернии к звездам», становится пусто не только рядом — умирает лучшая часть собственной души.

Но остаются любовь и светлая память.

*Товарищи по работе, ученики, друзья.*