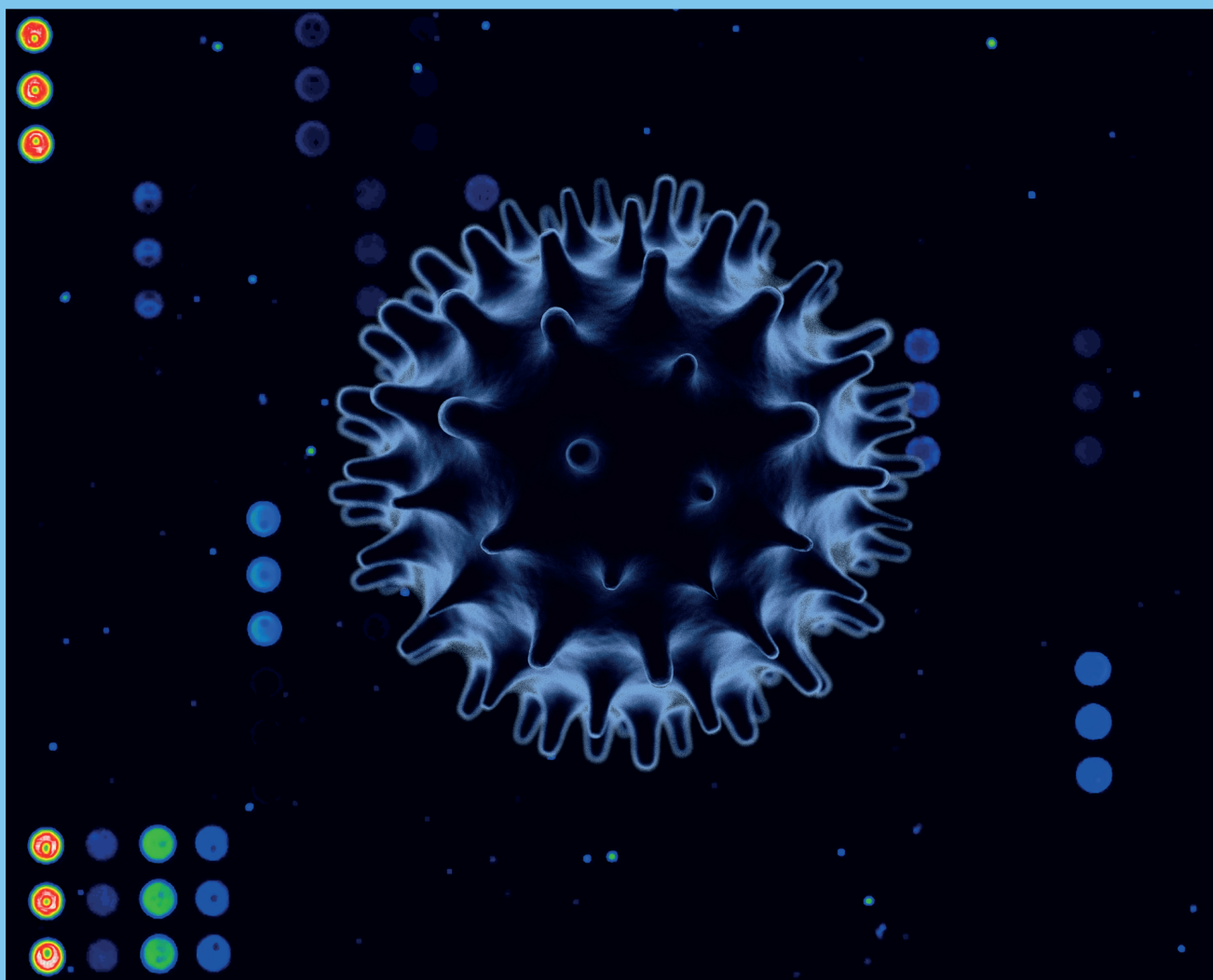


Российский Аллергологический Журнал

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

2020 том 17 №3

- Безопасность топических ингибиторов кальциневрина
- НПВП-индуцированные респираторные заболевания
- Т2 астма и Т2-ассоциированные заболевания
- ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.
Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
- Иммунобиологическая терапия аллергических заболеваний в период пандемии COVID-19
- Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов



Р А А К И
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1952 ГОДУ



ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА



rusalljournal.ru



А.Д. Адо
1909–1997

Учредители

- Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов
- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
- Издательство ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

«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

Генеральный директор
Екатерина Родникова

Руководитель редакционного отдела
Александр Феденко

Литературный редактор
Мария Козлова

Худож.-технич. редактор
Лидия Вязьмина

Администрирование и техническое сопровождение журнала:
ООО «МБК»

Отдел рекламы:
Алексей Семенов
a.semenov@mbkgroup.org

По вопросам заказа репринтов:
Алексей Семенов
a.semenov@mbkgroup.org

Отдел реализации и подписки:
Печатная версия: info@rusalljournal.ru
Электронная версия: event@mbkgroup.org
Статьи направлять в редакцию через сайт
<https://rusalljournal.ru/>

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов
Перепечатка и воспроизведение материалов, а также любых фрагментов из них возможны только с письменного разрешения правообладателя

Все права защищены
© ООО ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА

Адрес редакции:
117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, 3-й этаж, помещ. 6
Сайт: www.rusalljournal.ru
Эл. почта: info@rusalljournal.ru
Подписано в печать 07.09.2020
Формат 60×90^{1/8}.
Печать офсетная. Печ. л. 17,0
Тираж 5000 экз.
Цена свободная

Подписка
Печатная версия
Подписной индекс 13156
Объединенный каталог «Пресса России» или через сайт журнала
<https://rusalljournal.ru/>
Электронная версия
<https://rusalljournal.ru/>

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 № 3

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
Зайков Сергей Викторович, д.м.н., г. Киев, Украина
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., проф., г. Москва, РФ
Испаева Жанат Бахитовна, д.м.н., г. Нур-Султан, Казахстан
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
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
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 • Российский индекс научного цитирования • Google scholar • NLM Catalog • ВИНТИ • WorldCat

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»

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.

General director

Ekaterina Rodnikova

Head of Editorial Department
Aleksandr Fedenko

Literary Editor
Maria Kozlova

Art and Technical Editor
Lidia V'iazmina

Administration and Technical Support
of the Journal:

Limited Liability Company "MBK"

Advertising Department:

Aleksey Semenov
a.semenov@mbkgroup.org

To order reprints:

Aleksey Semenov
a.semenov@mbkgroup.org

Sales and Subscription Department:

printed version
info@rusalljournal.ru
on-line version
event@mbkgroup.org

Article Submission:

Please, use the manuscript submission system on

<https://rusalljournal.ru/>

All materials in the publications are subject to mandatory peer review

The editors are not responsible for the content of advertising materials

Reprinting and reproduction of materials, as well as any fragments from them, are possible only with the written permission of the copyright holder

All rights reserved

© OOO PHARMARUS PRINT MEDIA

Editorial office address:

8, building 7, office 6, Nauchniy proezd,
Moscow, 117246, Russia
www.rusalljournal.ru
info@rusalljournal.ru

The circulation is 5000 copies

Subscription

Print version

Catalog "The Russian Press"
Index 13156

or <https://rusalljournal.ru/>

On-line version

<https://rusalljournal.ru/>

RUSSIAN JOURNAL OF ALLERGY

RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS (RAACI)
QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Founded in 2004

2020 Volume 17 Issue 3

Chairman of editorial board

Academician of Russian Academy of Sciences **Rakhim M. Khaitov**

Editor-in-chief Professor **Natalia I. Il'ina**

Deputy-editor-in-chief Professor **Elena S. Fedenko**

Scientific editors

Professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences **Igor' S. Gushchin,**

Professor **Oksana M. Kurbacheva**

Managing editor **Elena I. Grebenchenko, MD**

Editorial board

Agache I. Octavia, MD, PhD, professor, Brasov, Romania

Natalia G. Astafieva, MD, PhD, professor, Saratov, Russian Federation

Evgeny K. Beltyukov, MD, PhD, professor, Ekaterinburg, Russian Federation

Georgii O. Goudima, Dr.Sci., Moscow, Russian Federation

Victoria Garib, MD, PhD, professor, Vienna, Austria

Igor S. Gushchin, MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Irina V. Demko, MD, PhD, professor, Krasnoyarsk, Russian Federation

Michael Edwards, MD, PhD, London, UK

Olga G. Elisyutina, MD, PhD, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Zhestkov, MD, PhD, professor, Samara, Russian Federation

Sergey V. Zaykov, MD, PhD, professor, Kiev, Ukraine

Irina N. Zakharova, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Zhanat B. Ispaeva, MD, PhD, professor, Nur-Sultan, Kazakhstan

Natalia I. Il'ina, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Aksana V. Ishchanka, MD, PhD, Vitebsk, Belarus

Oleg V. Kalyuzhin, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Karaulov, MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Elena F. Kovzel, MD, PhD, professor, Nur-Sultan, Kazakhstan

Oksana M. Kurbacheva, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Tatiana V. Latysheva, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Elena A. Latysheva, MD, PhD, Moscow, Russian Federation

Raisa Y. Meshkova, MD, PhD, professor, Smolensk, Russian Federation

Daniel Munblit, MD, PhD, London, UK

Maria A. Muraro, MD, PhD, professor, Padua, Italy

Natalya M. Nenasheva, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Dmitry K. Novikov, MD, PhD, professor, Vitebsk, Belarus

Aleksandr N. Pampura, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Elena V. Prosekova, MD, PhD, professor, Vladivostok, Russian Federation

Olga Yu. Rebrova, PhD, Moscow, Russian Federation

Vera A. Revyakina, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Mohamed H. Shamji, MD, PhD, London, UK

Olesya V. Skorokhodkina, MD, PhD, professor, Kazan, Russian Federation

Lyudmila P. Sizyakina, MD, PhD, professor, Rostov-on-Don, Russian Federation

Rezeda M. Fayzullina, MD, PhD, professor, Ufa, Russian Federation

Elena S. Fedenko, MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation

Musa R. Khaitov, MD, PhD, professor, corresponding member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Rakhim M. Khaitov, MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Rudolf Valenta, MD, PhD, professor, Vienna, Austria

Russian Journal of Allergy is indexed by domestic and some foreign databases: Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science · Russian Index of Scientific Citation · Google scholar · NLM Catalog · VINITI · WorldCat

Содержание

• **Обзоры**

<i>О.В. Калужин.</i> Еще раз к вопросу безопасности топических ингибиторов кальциневрина у больных атопическим дерматитом.....	5
<i>К.С. Павлова, М.Е. Дынева, О.М. Курбачёва.</i> НПВП-индуцированные респираторные заболевания: эпидемиология, патогенез, клиническая картина и тактика ведения пациентов.....	15
<i>Н.М. Ненашева.</i> Т2 астма и Т2-ассоциированные заболевания: единый подход к биологической терапии.....	34

• **Лекции**

<i>Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова, Д.Р. Есаулова.</i> Дефицит LRBA: современное представление.....	50
--	----

• **Оригинальные статьи**

<i>Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан, С.В. Туркина, А.А. Панина, Т.Л. Садчикова, А.С. Кляусов.</i> Особенности пыльцевой сенсибилизации при коморбидности сезонного аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.....	57
<i>О.В. Трусова, А.В. Камаев, И.В. Макарова.</i> План ведения пациентов, получающих сублингвальную аллерген-специфическую терапию аллергеном пыльцы березы, и поддержание комплаентности пациентов.....	64
<i>О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова, А.В. Луницов.</i> Эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей (результаты собственного клинического опыта).....	74
<i>О.В. Штырбул, А.С. Дворников, М.Р. Хаитов, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко.</i> Возможности молекулярной алергодиагностики в определении показаний к аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном клещей домашней пыли и ее эффективность у больных атопическим дерматитом.....	82

• **Случаи из практики**

<i>Ю.П. Покалюхина, Н.Н. Абрамова.</i> Случай наследственного ангиоотека с дебютом в пожилом возрасте.....	93
--	----

• **В помощь практическому врачу**

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

<i>Ю.А. Родина, Е.В. Дерипана, А.Л. Лаберко, Д.Е. Першин, Е.В. Калинина, Е.В. Райкина, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина.</i> Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность.....	97
<i>Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина, Н.И. Ильина.</i> Иммунобиологическая терапия аллергических заболеваний в период пандемии COVID-19.....	115

Обзор

<i>Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева, Е.К. Бельтюков, И.В. Демко, А.В. Жестков, Г.Л. Осипова.</i> Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ.....	121
---	-----

• **Хроника научной жизни**

Конгрессы.....	130
Иван Иванович Балаболкин (К 85-летию со дня рождения).....	132
Вероника Игоревна Скворцова (К юбилею).....	134

• **Для авторов**

Требования к оформлению рукописей см. на сайте журнала 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

- O.V. Kalyuzhin.* Revisiting the safety of topical calcineurin inhibitors in patients with atopic dermatitis 5
- K.S. Pavlova, M.E. Dyneva, O.M. Kurbacheva.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathogenesis, clinical findings and management..... 15
- N.M. Nenasheva.* T2 asthma and T2-associated diseases: a consolidated approach to biological therapy..... 34

• Lectures

- T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova, D.R. Esaulova.* Modern view on LRBA deficiency..... 50

• Original Articles

- N.S. Iraklionova, E.B. Belan, S.V. Turkina, A.A. Panina, T.L. Sadchikova, A.S. Klyausov.* The features of the pollen sensitization in seasonal allergic rhinitis patients with gastrointestinal tract inflammatory diseases comorbidity 57
- O.V. Trusova, A.V. Kamaev, I.V. Makarova.* Patient management plan for sublingual allergen specific immunotherapy with birch pollen allergen and the maintenance of patient compliance..... 64
- O.V. Skorokhodkina, A.R. Klyucharova, A.V. Luntsov.* The effectiveness of omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria (results of own clinical experience) 74
- O.V. Shtyrbul, A.S. Dvornikov, M.R. Khaitov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko.* Molecular allergodiagnosics capabilities in determining the indications for allergen-specific immunotherapy with house dust mites allergen and its effectiveness in atopic dermatitis patients 82

• Clinical Case Reports

- Yu.P. Pokalyukhina, N.N. Abramova.* A case of hereditary angioedema with late adulthood onset 93

• For practitioners

FEDERAL CLINICAL GUIDELINES

- Y. Rodina, E. Deripapa, A. Laberko, D. Pershin, E. Kalinina, E. Raikina, A. Roppelt, D. Yukhacheva, V. Burlakov, D. Balashov, A. Rumiantsev, A. Shcherbina.* Primary immunodeficiency: severe combined immunodeficiency 97
- E.S. Fedenko, O.G. Elisyutina, N.I. Il'ina.* Biological therapy of allergic diseases during the COVID-19 pandemic 115

Review

- N.I. Il'ina, O.M. Kurbacheva, N.M. Nenasheva, N.G. Astafieva, E.K. Beltyukov, I.V. Demko, A.V. Zhestkov, G.L. Osipova.* Efficacy and safety of the antileukotriene drugs: relevant data. RAACI experts conclusion 121

• Chronicles

- Congresses, conferences 130
- Ivan Ivanovich Balabolkin. To the 85th Anniversary 132
- Veronika Igorevna Skvortsova. To the Anniversary 134

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1374>

Еще раз к вопросу безопасности топических ингибиторов кальциневрина у больных атопическим дерматитом

© **О.В. Калюжин**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); г. Москва, Российская Федерация

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) выходят из тени топических кортикостероидов как альтернативные средства первой линии для лечения обострений атопического дерматита (АтД). Целесообразность поддерживающей терапии АтД с применением ТИК уже давно не вызывает сомнений. Расширение сферы применения ТИК актуализирует вопрос их безопасности. Приверженность врачей и пациентов лечению с использованием ТИК сдерживается спорным предостережением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в отношении этих препаратов, основанном на теоретическом риске опухолей кожи, в частности, лимфомы. Это предостережение, сформулированное в 2005 г., неоднократно опровергалось. Однако были и работы, которые по крайней мере отчасти поддерживали онкологическую настороженность при применении ТИК. В последние годы опубликованы данные крупных когортных проспективных исследований, расставляющие точки над «i» по многим аспектам онкологической безопасности ТИК. В обзоре освещены результаты различных работ с оптимистическими, пессимистическими и взвешенными выводами в отношении безопасности ТИК, в первую очередь их влияния на онкогенез, с целью более полного информирования практикующих врачей о балансе пользы/риска при применении этих препаратов у больных АтД. Приведенные в настоящем обзоре данные в совокупности говорят об отсутствии риска меланомы и других форм рака кожи при использовании ТИК, но не позволяют полностью исключить риск лимфомы кожи. При этом очень низкая степень потенциального риска для отдельно взятого пациента дает основание практикующему врачу пренебречь этим риском при выборе ТИК как средств лечения АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, топические ингибиторы кальциневрина, пимекролимус, такролимус, безопасность, лимфома, рак кожи

Для цитирования: Калюжин О.В. Еще раз к вопросу безопасности топических ингибиторов кальциневрина у больных атопическим дерматитом // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 5–14.
DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1374>

Revisiting the safety of topical calcineurin inhibitors in patients with atopic dermatitis

© **O.V. Kalyuzhin**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Topical calcineurin inhibitors (TCI) have emerged from the shadow of topical corticosteroids as another first-line remedies for treating acute flares of atopic dermatitis (AD). The effectiveness of TCI in maintenance therapy is also undeniable. The wider use of TCI increases the relevance of the issue of their safety. The adherence of physicians and their patients to the treatment with TCI is constrained by a controversial FDA black box warning against these drugs based on the theoretical risk of skin tumors, especially lymphoma. This warning, formulated in 2005, has been repeatedly refuted. However, there have been studies that at least partially supported cautious use of TCI. In recent years, the results of large cohort prospective studies clarifying the issue of oncological safety of TCI have been published. The review highlights the results of various studies with optimistic, pessimistic and balanced conclusions regarding the safety of TCI, primarily

Для корреспонденции

Калюжин Олег Витальевич,
Российская Федерация, 119991, г. Москва,
ул. Трубевская, д. 8, стр. 2.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

For correspondence

Kalyuzhin Oleg V.,
Bldg 2, 8, Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russian
Federation.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Статья поступила 01.06.2020 г.
Received: 01.06.2020.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.
Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

their effect on tumorigenesis, in order to better inform physicians about the benefit/risk balance when using these drugs in AD patients. The data presented in this review indicate that there is no increased risk of melanoma and other forms of skin cancer in TCI users, but these data do not completely rule out the risk of skin lymphoma. However, the very low level of potential risk to an individual patient gives physicians the right to neglect this risk when choosing TCI as a treatment option for AD.

Keywords: atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus, tacrolimus, safety, lymphoma, skin cancer

For citation: Kalyuzhin OV. Revisiting the safety of topical calcineurin inhibitors in patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):5–14. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1374>.

Введение

Атопический дерматит (АтД) выявляется у 5–20% детей и 2–5% взрослых во всем мире [1] и при этом часто является триггером атопического марша [2]. АтД ассоциирован не только с последующим развитием респираторной аллергии, но и с увеличением риска других социально значимых, в том числе сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний [3]. Манифестируя главным образом у младенцев и детей раннего возраста, АтД может персистировать, повторно обостряться или впервые развиваться у взрослых [4]. Примерно в 80% случаев заболевание дебютирует в возрасте до пяти лет, но чаще всего – в первые два года жизни. При этом чем раньше манифестирует АтД, тем больше риск трудноконтролируемого и/или длительно персистирующего течения болезни [5]. У половины больных с ранним дебютом АтД заболевание персистирует до взрослого возраста [6].

В последние годы наблюдается существенная модернизация подходов к лечению АтД, что находит отражение в текущих российских и зарубежных клинических рекомендациях и руководствах [7–9].

С одной стороны, прогресс в терапии АтД связан с внедрением в клиническую практику новых и ранее использовавшихся по другим показаниям таргетных лекарственных средств. Так, дупилумаб (генно-инженерный биологический препарат, блокирующий интеллейкин-4/13-зависимые механизмы иммунного ответа 2-го типа) уже разрешен к применению при АтД в России и внесен в соответствующие отечественные клинические рекомендации [7]. Однако дупилумаб не является средством стартового лечения АтД и запрещен у детей младше 12 лет, что существенно ограничивает потенциал препарата как инструмента своевременного предотвращения атопического марша и других неатопических патологических состояний, ассоциированных с АтД. Определенные надежды на повышение эффективности лечения АтД связаны с ингибиторами янус-киназ [10], топических ингибиторов фосфодиэстеразы-4 [11] и рядом новых препаратов, вышедших на стадию клинических испытаний [8, 9].

С другой стороны, происходит оптимизация сферы и схем применения давно используемых и

ставших уже традиционными средств. Совсем недавно в контексте лечения обострений АтД в большинстве зарубежных и отечественных клинических руководств топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), пимекролимус и такролимус, рекомендовались лишь как препараты второй линии – стероидсберегающие агенты и альтернатива топическим кортикостероидам (ТКС) для определенных клинических ситуаций (атрофия кожи, отсутствие эффекта от применения ТКС) и локализаций кожных поражений (лицо, особенно периорбитальная область; шея; паховая область; кожные складки). Сейчас в целом ряде консенсусных документов ТИК рассматриваются в одном ряду с ТКС как средства первой линии противовоспалительной терапии обострений АтД [7, 12, 13]. Не вызывает сомнений целесообразность проактивной (поддерживающей) терапии АтД в рамках концепции субклинического воспаления в коже [14]. После достижения ремиссии заболевания с целью предотвращения повторных обострений могут быть использованы поддерживающие курсы как ТКС, так и ТИК. Последние при пролонгированном применении имеют ряд преимуществ над ТКС в контексте безопасности, особенно в педиатрической практике, в связи с чем ТИК все чаще используются как средства поддерживающей терапии АтД [15].

Расширение сферы применения ТИК при АтД актуализирует вопрос их безопасности. Приверженность врачей и пациентов лечению с использованием ТИК сдерживается спорным предостережением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в отношении этих препаратов, основанном на теоретическом риске возникновения опухолей кожи, в частности, лимфомы. Это предостережение, сформулированное еще в 2005 г., до сих пор не получило весомых подтверждений и неоднократно было объектом критических экспертных комментариев [16–18].

Вместе с тем в последние годы обнародованы весьма убедительные результаты крупных когортных проспективных исследований, расставляющие точки над «i» по этому вопросу и требующие конструктивного разбора в свете других опубликованных данных.

Цель обзора — осветить результаты различных исследований с оптимистическими, пессимистическими и взвешенными выводами в отношении безопасности ТИК, в первую очередь их влияния на онкогенез, для более полного информирования практикующих врачей о балансе пользы/риска при применении этих препаратов у больных АтД.

Источники информации, на основе которых сформулировано предостережение FDA о потенциальном риске опухолей кожи при применении ТИК

К моменту выхода на фармацевтический рынок в 2000 и 2001 гг. топических форм соответственно такролимуса и пимекролимуса как средств лечения АтД их эффективность не вызывала сомнения среди экспертов, но долгосрочная безопасность обоих препаратов не была в полной мере изучена. Вероятно, именно поэтому с особой остротой было воспринято обнародованное 10 марта 2005 г. предостережение FDA о потенциальном риске развития рака кожи при использовании ТИК, основанное на рекомендациях Педиатрического консультативного комитета FDA, принятых на заседании 15 февраля 2005 г. [19, 20]. При формулировке рекомендаций комитет исходил из результатов исследований *in vivo* на трех видах животных, в которых были установлены связь рака с применением ТИК и прямая дозозависимость этой связи. Кроме того, во внимание были приняты отдельные сообщения о выявлении рака и лимфомы кожи у детей и взрослых, которых лечили топическими формами такролимуса или пимекролимуса. В январе 2006 г., то есть менее чем через год после обнародования предостережения FDA, последовало внесение указанного предостережения в маркировку и инструкцию по применению ТИК.

Примеру FDA вполне ожидаемо последовало Европейское медицинское агентство (ЕМА), которое на основании заключения Комитета ЕМА по лекарственным средствам для человека (СНМР) в пресс-релизе от 27 марта 2006 г. рекомендовало изменить текущую информацию о продукте в контексте потенциального риска рака и лимфомы кожи [21].

В конечном итоге ТИК на достаточно длительный период времени укрепились в статусе препаратов второй линии терапии АтД, рекомендуемых к применению главным образом в случаях невозможности другого лечения.

Насколько же вескими были научные основания, на которых построена формулировка официального предостережения FDA при использовании ТИК, и в какой степени они отражают реальные риски развития опухолей кожи при использовании этих препаратов в рекомендуемых дозах и схемах для лечения АтД?

Во-первых, предостережение основывалось на возможных рисках чрезкожной абсорбции и негативного влияния ТИК на системные механизмы противоопухолевой защиты. Однако эти предположения не стыкуются с уже известными к тому времени результатами изучения фармакокинетики ТИК у людей. В начале 2000-х годов продемонстрирована минимальная выраженность системной абсорбции и резорбтивного действия такролимуса при топическом применении в форме 0,1% мази как у детей [22], так и у взрослых пациентов с АтД [23]. Примерно в это же время установлено крайне низкое проникновение в кровотоки пимекролимуса в форме 1% крема у больных АтД [24, 25], а также то, что этот ТИК обладает еще меньшей системной абсорбцией, чем такролимус в форме 0,1% мази [26].

Во-вторых, эксперты FDA руководствовались данными о развитии опухолей у пациентов, подверженных иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов с системным введением такролимуса. Действительно, на рубеже XX–XXI веков установлено, что длительное системное применение такролимуса и других иммуносупрессантов у реципиентов с пересаженными органами увеличивает частоту возникновения плоскоклеточного рака и некоторых других злокачественных опухолей [27]. Развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных расстройств и лимфомы связывали с подавлением такролимусом иммунного ответа против вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) у ВЭБ-серонегативных реципиентов при пересадке органов от ВЭБ-серопозитивных доноров [28]. Однако системное использование такролимуса обеспечивает несопоставимо более высокую концентрацию препарата в крови, чем его местное применение.

В-третьих, отправной точкой для заключения об онкогенном потенциале ТИК послужили данные экспериментальных исследований на животных. Так, в 2003 г. описана способность такролимуса при длительном (20 нед) топическом применении у мышей повышать частоту развития новообразований кожи, индуцированных канцерогенами диметилбензантраценом и тетрадеканойлфорболацетатом. На этой модели ТИК также вызывал значительное снижение соотношения CD4/CD8-субпопуляций Т-клеток в паховых и подмышечных лимфатических узлах, что, по мнению авторов, подтверждало связь стимуляции онкогенеза с иммуносупрессивным действием препарата [29]. Эти выводы поддерживались данными другой работы о том, что концентрация такролимуса, применяемого топически, в дренирующих лимфатических узлах была такой же высокой, как и в лимфатических узлах мышей, получающих ингибитор кальциневрина системно, несмотря на то, что концентрация такролимуса в сыворотке крови животных, получавших препарат в форме мази, была в 50–100 раз ниже [30]. Такую

информацию, безусловно, нельзя было игнорировать. Но одновременно возникал вопрос: в какой степени полученные в эксперименте *in vivo* результаты можно экстраполировать непосредственно на человека, в частности, на применение ТИК у больных АтД [31]? воспроизводимость результатов экспериментальных исследований довольно часто становится объектом дискуссии, и данный случай не явился исключением. В 2011 г. были опубликованы совершенно противоположные данные экспериментальных исследований влияния такролимуса на канцерогенез в условиях аналогичной модели на мышах с использованием диметилбензантрацена как индуктора и тетрадеканоилфорболацетата как промотора опухолевого процесса. 18-недельное применение такролимуса в форме 0,03 и 0,1% мази статистически значимо и дозозависимым образом снижало частоту развития индуцированных канцерогенами опухолей и гиперплазии кожи [32].

В-четвертых, фундаментом для онкологического предостережения FDA были единичные сообщения о развитии неоплазии кожи у пациентов, получавших ТИК. Однако во всех этих случаях причинно-следственная связь между применением ТИК и возникновением опухолей не была установлена.

Как результат вскоре после опубликования предостережения FDA в научных периодических изданиях появился целый ряд критических комментариев, ставящих под сомнение состоятельность этого предостережения [16–18].

Клинические исследования, результаты которых поддерживают предостережение FDA о риске лимфомы и рака кожи в результате применения ТИК

Данные литературы о канцерогенном потенциале ТИК весьма противоречивы. Вместе с тем результаты некоторых крупных наблюдательных исследований в той или иной степени поддерживают онкологическое предостережение FDA в отношении этих препаратов.

В ретроспективном когортном исследовании, основанном на данных интегрированной системы оказания медицинской помощи 953 064 пациентам с диагнозом АтД или экзема в период с 2001 по декабрь 2004 г., Нуи и соавт. сравнили показатели заболеваемости разными опухолями среди пациентов, получавших и не получавших ТИК. Скорректированные по возрасту и полу отношение рисков (HR) всех видов злокачественных новообразований составило 0,93 ($p=0,306$) для пациентов, получавших такролимус, и 1,15 ($p=0,054$) для больных, получавших пимекролимус. Т-клеточная лимфома была единственной опухолью, риск которой был статистически значимо выше у лиц, подверженных воздействию обоих ТИК: HR=5,04 ($p<0,001$) для

такролимуса, HR=3,76 ($p=0,01$) для пимекролимуса. Однако с большой вероятностью в 4 из 16 выявленных случаев Т-клеточная лимфома развилась еще до начала лечения такролимусом или пимекролимусом. После исключения этих четырех случаев из анализа отношение рисков Т-клеточной лимфомы, скорректированное по возрасту и полу, составило 5,44 ($p<0,001$) для такролимуса и 2,32 ($p=0,086$) для пимекролимуса. Не выявлено статистически значимой связи применения ТИК и риска других форм злокачественных новообразований, включая меланому. Авторы делают вывод, с одной стороны, об отсутствии существенной связи между применением обоих ТИК и общей онкологической заболеваемостью, а с другой стороны, о том, что использование такролимуса у больных АтД может повышать риск Т-клеточной лимфомы [33].

В другом ретроспективном когортном исследовании, основанном на данных о страховых возмещениях, подкрепленных медицинской документацией, Schneeweiss и соавт. оценили риск развития лимфомы среди пациентов с дерматитом, получавших лечение ТИК или ТКС. С января 2002-го по июнь 2006 г. выявлены крупные когорты пациентов, начавших лечение пимекролимусом, такролимусом или ТКС, а также когорты лиц с нелеченным дерматитом и случайно выбранными участниками, представляющими общую популяцию. При средней продолжительности наблюдения около 1,3 года частота развития лимфомы кожи у лиц, которых лечили пимекролимусом или такролимусом, была несколько выше, чем у нелеченных пациентов, но не отличалась от таковой у больных дерматитом, получавших ТКС. В сравнении с общей популяцией все три варианта местного лечения были связаны с увеличением риска развития лимфомы: отношение рисков составило 2,89 для пимекролимуса, 2,82 — для такролимуса и 2,1 — для ТКС. По мнению авторов, такие результаты могли отражать повышенное выявление ранее недиагностированных лимфом в результате усиленного наблюдения за пациентами с более тяжелыми формами кожных заболеваний. Кроме того, в этом исследовании установлен больший риск лимфомы при использовании высокоактивных ТКС по сравнению с применением ТКС с умеренной активностью, что допускает обратную причинно-следственную связь: частота развития лимфомы могла зависеть не от проводимого местного лечения, а от степени выраженности воспаления в пораженной коже [34].

Исследования, опровергающие наличие онкогенного потенциала у ТИК

В других работах не обнаружено связи между использованием ТИК и риском лимфомы и других опухолей кожи.

В одном из ранних исследований «случай-контроль» Margolis и соавт. определили частоту развития немеланомного рака кожи у взрослых с дерматитом (главным образом АтД), получавшими (n=3074) и не получавшими (n=2394) ТИК. Установлено, что применение ТИК ассоциировано с более низкими шансами рака кожи: отношение шансов составило 0,38, а после коррекции по возрасту, полу и анамнезу заболевания — 0,54. При этом отношение шансов даже снижалось с увеличением кумулятивной дозы ТИК. Авторы сделали однозначное заключение, что применение ТИК не увеличивает риск немеланомного рака кожи у взрослых [35].

Arellano и соавт. в рамках крупного британского ретроспективного исследования в популяции, включающей 3,5 млн человек, установили связь повышенного риска лимфомы с самим АтД, но не с применением ТИК. В отличие от применения ТИК использование ТКС было ассоциировано с риском лимфомы, причем длительность лечения и активность ТКС были факторами, определяющими степень этого риска [36].

Siegfried и соавт. в систематическом обзоре оценили безопасность ТИК и ТКС при их длительном (более 12 нед) применении у больных АтД в возрасте до 12 лет. В обзор включили 6 работ, в которых суммарно 1999 детей получали ТКС низкой или умеренной активности, и 21 исследование, в которых у 5825 пациентов оценивали эффективность и безопасность ТИК. В 5 работах по изучению ТКС и 8 клинических испытаниях ТИК (5 из них — двойные слепые исследования пимекролимуса, 3 — двойные слепые исследования такролимуса) были группы сравнения, в которых пациенты получали топический носитель без активных ингредиентов. Число и выраженность местных и системных нежелательных явлений у больных, получавших ТИК, не отличались от таковых в группах сравнения. Не зарегистрировано ни одного случая лимфомы и других опухолей кожи во всех клинических исследованиях, включенных в обзор. На этом основании сделан вывод об убедительности ранее опубликованных данных по безопасности и эффективности долгосрочного использования ТИК в педиатрической практике [37].

Сходные заключения об отсутствии связи риска опухолей кожи с применением ТИК сформулировали и в других обзорах [38] и мета-анализах [39, 40]. Помимо опровержения ассоциации между приемом ТИК и развитием опухолей кожи авторы этих работ констатируют или предполагают связь риска Т-клеточной лимфомы кожи не с проводимым лечением, а с тяжестью АтД.

В 2013 г. Сагг привел достаточно веские аргументы, критикуя онкологическое предостережение FDA и обсуждая востребованность ТИК в клинической практике. Основываясь на данных постмарке-

тингового надзора и официальной статистики, он привел два варианта сравнительной оценки частоты лимфомы кожи среди всего населения США и американцев, получавших пимекролимус: риск возникновения этой опухоли на фоне лечения ТИК был ниже либо в 3, либо даже в 54 раза в сравнении с таковым в общей популяции [41]. Возможно, представленное автором сравнение показателей заболеваемости лимфомой кожи из разных независимых источников не вполне правомерно. Так или иначе, эта работа вселяет оптимизм по вопросу онкологической безопасности ТИК.

Взвешенные выводы о наличии/отсутствии онкогенного действия ТИК, сформулированные на основе результатов крупных когортных проспективных исследований

В 2015 г. опубликовано крупнейшее на тот момент американское проспективное когортное исследование онкологической безопасности пимекролимуса у детей с АтД. В работу включены 7457 пациентов, получивших в среднем по 793 г 1% крема пимекролимуса. Наблюдение суммарно составило 26 792 человеко-лет. На фоне применения пимекролимуса стандартизированное отношение заболеваемости любыми злокачественными новообразованиями, лимфомой и лейкоемией составило соответственно 1,2; 2,9 и 2 в сопоставлении с популяционными данными, скорректированными по возрасту. Во всех случаях увеличение онкологической заболеваемости не имело статистической значимости. За весь период наблюдения в указанной когорте пациентов не зарегистрировано развития меланомы и других типов рака кожи; выявлено лишь пять случаев неоплазий, в том числе два — лимфомы, два — острой лимфобластной лейкоемии и один — остеосаркомы. Оба случая лейкоемии установлены через несколько месяцев от даты включения пациентов в исследование, а один из случаев лимфомы выявлен примерно через год после включения. В последних трех случаях пациенты за короткий отрезок времени успели получить лишь минимальные кумулятивные дозы ТИК (30–60 г 1% крема), что делает прямую причинно-следственную связь сомнительной. Авторы считают повышение риска развития злокачественных опухолей у больных АтД, которые подвергаются топическому лечению пимекролимусом, маловероятным [42].

В 2018 г. обнародованы результаты крупнейшего в мире многоцентрового когортного исследования с детально проработанным дизайном, выполненного в четырех европейских странах (Нидерланды, Дания, Швеция и Великобритания) и проясняющего степень онкологической безопасности ТИК у детей и взрослых [43]. Проведено сравнение показателей заболеваемости лимфомой и раком кожи у пациентов, подвергнутых лечению топическими формами такролимуса или пимекролимуса, с таковыми у па-

циентов, получавшими ТКС с умеренной и высокой активностью, а также с нелеченными субъектами, представляющими общую популяцию.

Исследование включало 19 948 детей и 66 127 взрослых, получавших такролимус, 23 840 детей и 37 417 взрослых, получавших пимекролимус, 584 121 лиц, применявших ТКС, и 257 074 нелеченных субъекта. Заболеваемость лимфомой на 100 000 человеко-лет при использовании такролимуса составила примерно 10 случаев у детей и 41 случай у взрослых, а при использовании пимекролимуса 3 – у детей и 27 – у взрослых. В сопоставлении с пациентами, получавшими ТКС, отношение заболеваемости всеми типами лимфомы на фоне применения такролимуса составило 3,74 у детей и 1,27 у взрослых, а на фоне применения пимекролимуса – 1,07 у детей и 1,03 у взрослых. Среди разных типов лимфом самое высокое отношение заболеваемости установлено для лимфомы Ходжкина у детей (3,17) и Т-клеточной лимфомы кожи у взрослых (1,76). Самое высокое отношение заболеваемости у пациентов, применявших пимекролимус, по сравнению с пациентами, получавшими ТКС, выявлено для Т-клеточной лимфомы кожи у взрослых (1,31). По сравнению с нелеченными субъектами взрослые, использовавшие ТКС, имели большую заболеваемость Т-клеточной лимфомой кожи. Не обнаружено существенных ассоциаций между использованием ТИК и риском развития злокачественной меланомы и других типов рака кожи.

Обращает на себя внимание выраженная зависимость заболеваемости лимфомой от кумулятивной дозы обоих ТИК. При этом на фоне применения пимекролимуса в низких кумулятивных дозах (менее 50 г 1% крема) заболеваемость Т-клеточной лимфомой кожи была в 2 раза ниже, чем на фоне применения ТКС. Последний факт косвенно указывает на вероятную ассоциацию повышения риска опухолей кожи не с вариантом проводимого лечения, а с тяжестью заболевания, которая обычно находится в прямой связи с объемом лекарственной терапии.

Авторы делают вывод о том, что использование ТИК все-таки связано с повышенным риском лимфомы, вместе с тем подчеркивая, что на результаты работы могли повлиять тяжесть АтД, усиленное наблюдение за тяжелыми пациентами и обратные причинно-следственные связи. Очень низкий уровень заболеваемости опухолями кожи позволил предположить, что даже если повышенный риск неоплазий кожи вызван непосредственно применением ТИК, это представляет несущественный дополнительный риск для отдельных пациентов [43].

Заключение

Не вызывают сомнения востребованность и клиническая эффективность ТИК у больных АтД. Вместе с тем онкологическое предостережение FDA

в отношении ТИК уже 15 лет сдерживает широкое применение этих препаратов, что лишает многих пациентов действенной альтернативы топическим стероидам как в лечении обострений АтД, так и в контроле субклинического воспаления в период ремиссии заболевания. За эти годы предостережение неоднократно опровергалось, однако результаты некоторых исследований по крайней мере отчасти поддерживают онкологическую настороженность при применении ТИК. Вместе с тем опубликован ряд работ, которые говорят о том, что у больных АтД риск опухолей кожи связан скорее с тяжестью аллергического заболевания, а не с вариантом топического лечения [44, 45]. Отсутствие доказательств клинически значимого онкогенного действия ТИК подчеркивается во многих руководствах по лечению АтД, опубликованных в последнее десятилетие. Приведенные в настоящем обзоре данные в совокупности говорят об отсутствии риска меланомы и других форм рака кожи при использовании ТИК, но не позволяют полностью исключить риск лимфомы кожи. При этом очень низкая степень потенциального риска для отдельно взятого пациента дает основание практикующему врачу пренебречь этим риском при выборе ТИК как средства лечения АтД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124. N 6. P. 1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
2. Mortz C.G., Andersen K.E., Poulsen L.K., Kjaer H.F., Broesby-Olsen S., Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 2. P. 308–317. doi: 10.1111/all.13630
3. Andersen Y.M., Egeberg A., Skov L., Thyssen J.P. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma // *Curr Dermatol Rep*. 2017. Vol. 6. N 1. P. 35–41. doi: 10.1007/s13671-017-0168-7
4. Ellis C.N., Mancini A.J., Paller A.S., Simpson E.L., Eichenfield L.F. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients // *Semin Cutan Med Surg*. 2012. Vol. 31. N 3 Suppl. P. S18–S22. doi: 10.1016/j.sder.2012.07.006
5. Wan J., Mitra N., Hoffstad O.J., Yan A.C., Margolis D.J. Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: a cohort study // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81. N 6. P. 1292–1299. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.016
6. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., Barington T., Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy*. 2015. Vol. 70. N 7. P. 836–845. doi: 10.1111/all.12619
7. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Амбарчян Э.Т., Аршинский М.И. и соавт. Клинические рекомендации. Атопический дерматит [интернет]. М.; 2020. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ

- по ссылке: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf
8. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33. N 7. P. 1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
 9. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N 6. P. 850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
 10. Purohit V.S., Ports W.C., Wang C., Riley S. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning // *J Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 59. N 6. P. 811–820. doi: 10.1002/jcph.1360
 11. Yang H., Wang J., Zhang X., Zhang Y., Qin Z.L., Wang H., Luo X.Y. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol*. 2019. Vol. 155. N 5. P. 585–593. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0008
 12. Rajagopalan M., De A., Godse K., Krupa Shankar D.S., Zavar V., Sharma N., et al. Guidelines on management of atopic dermatitis in India: an evidence-based review and an expert consensus // *Indian J Dermatol*. 2019. Vol. 64. N 3. P. 166–181. doi: 10.4103/ijd.IJD_683_18
 13. Reda A.M., Elgendi A., Ebraheem A.I., Aldraibi M.S., Qari M.S., Abdulghani M.M., Luger T. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas // *J Dermatolog Treat*. 2019. Vol. 30. N 4. P. 366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.152482
 14. Калюжин О.В. Персистирующее субклиническое воспаление в коже как фактор риска обострений атопического дерматита: от патофизиологии к лечению // *Российский Аллергологический Журнал*. 2017. Т. 14. № 4–5. С. 108–119. doi: 10.36691/RJA302
 15. Tang T.S., Bieber T., Williams H.C. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 6. P. 1615–1625.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1079
 16. Luger T.A., Gollnick H. Viewpoint of the German Dermatologic Society (DDG) concerning the decision of the American Food and Drug Administration (FDA) on the use of pimecrolimus cream and tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis (neurodermatitis) // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005. Vol. 3. N 6. P. 415–416. (In German). doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05038.x
 17. Ormerod A.D. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? // *Br J Dermatol*. 2005. Vol. 153. N 4. P. 701–705. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06899.x
 18. Ring J., Mohrenschlager M., Henkel V. The US FDA ‘black box’ warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy // *Drug Saf*. 2008. Vol. 31. N 3. P. 185–198. doi: 10.2165/00002018-200831030-00001
 19. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ по ссылке: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm153960.htm>
 20. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ по ссылке: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108580.htm>
 21. ema.europa.eu [Internet]. European Medicines Agency recommends cautious use of Protopic/Protopy and Elidel. London, 27 March 2006. Doc. Ref. EMEA/98882/2006. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ по ссылке: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-cautious-use-protopic-protopy-elidel_en.pdf
 22. Harper J., Smith C., Rubins A., Green A., Jackson K., Zigure S., et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2005. Vol. 124. N 4. P. 695–659. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23644.x
 23. Rubins A., Gutmane R., Valdmane N., Stevenson P., Foster C., Undre N. Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2005. Vol. 125. N 1. P. 68–71. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23754.x
 24. Ling M., Gottlieb A., Pariser D., Caro I., Stewart D., Scott G., Abrams K. A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis // *J Dermatolog Treat*. 2005. Vol. 16. N 3. P. 142–148. doi: 10.1080/09546630510033159
 25. Van Leent E.J., Ebelin M.E., Burtin P., Dorobek B., Spuls P.I., Bos J.D. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel, SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis // *Dermatology*. 2002. Vol. 204. N 1. P. 63–68. doi: 10.1159/000051813
 26. Draelos Z., Nayak A., Pariser D., Shupack J.L., Chon K., Abrams B., Paul C.F. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison // *J Am Acad Dermatol*. 2005. Vol. 53. N 4. P. 602–609. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.013
 27. Euvrard S., Ulrich C., Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin // *Dermatol Surg*. 2004. Vol. 30. N 4. Pt. 2. P. 628–633. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x
 28. Ellis D., Jaffe R., Green M., Janosky J.J., Lombardozzi-Lane S., Shapiro R., et al. Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression // *Transplantation*. 1999. Vol. 68. N 7. P. 997–1003. doi: 10.1097/00007890-199910150-00017
 29. Niwa Y., Terashima T., Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin // *Br J Dermatol*. 2003. Vol. 149. N 5. P. 960–967. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05735.x
 30. Niwa Y., Nasr I. Are we starting to induce skin cancer in order to avoid topical steroids? // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005. Vol. 19. N 3. P. 387–389. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01123.x
 31. Patel T.S., Greer S.C., Skinner R.B. Jr. Cancer concerns with topical immunomodulators in atopic dermatitis: overview of data and recommendations to clinicians // *Am J Clin Dermatol*. 2007. Vol. 8. N 4. P. 189–194. doi: 10.2165/00128071-200708040-00001
 32. Mitamura T., Doi Y., Kawabe M., Lilja H., Motomura M., Oishi Y., et al. Inhibitory potency of tacrolimus ointment on skin tumor induction in a mouse model of an initiation-promotion skin tumor // *J Dermatol*. 2011. Vol. 38. N 6. P. 562–570. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01046.x

33. Hui R.L., Lide W., Chan J., Schottinger J., Yoshinaga M., Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers // *Ann Pharmacother*. 2009. Vol. 43. N 12. P. 1956–1963. doi: 10.1345/aph.1M278
34. Schneeweiss S., Doherty M., Zhu S., Funch D., Schlienger R.G., Fernandez-Vidaurre C., Seeger J.D. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma // *Dermatology*. 2009. Vol. 219. N 1. P. 7–21. doi: 10.1159/000209289
35. Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults // *Dermatology*. 2007. Vol. 214. N 4. P. 289–295. doi: 10.1159/000100879
36. Arellano F.M., Arana A., Wentworth C.E., Fernandez-Vidaurre C., Schlienger R.G., Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123. N 5. P. 1111–1116, 116.e1–13. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.028
37. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis // *BMC Pediatrics*. 2016. Vol. 16. P. 75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9
38. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Hebert A.A. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice // *J Am Acad Dermatol*. 2013. Vol. 14. N 3. P. 163–178. doi: 10.1007/s40257-013-0020-1
39. Legendre L., Barnetteche T., Mazereeuw-Hautier J., Meyer N., Murrell D., Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 72. N 6. P. 992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116
40. Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 2015. N 7. P. CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2
41. Carr W.W. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations // *Paediatric Drugs*. 2013. Vol. 15. N 4. P. 303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9
42. Margolis D.J., Abuabara K., Hoffstad O.J., Wan J., Raimondo D., Bilker W.B. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus // *JAMA Dermatol*. 2015. Vol. 151. N 6. P. 594–599. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4305
43. Castellsague J., Kuiper J.G., Pottgard A., Anveden Berglund I., Dedman D., Gutierrez L., et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study) // *Clin Epidemiol*. 2018. Vol. 10. P. 299–310. doi: 10.2147/CLEP.S146442
44. Mansfield K.E., Schmidt S.A., Darvalics B., Mulick A., Abuabara K., Wong A.Y., et al. Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark // *JAMA Dermatol*. 2020. P. e201948. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1948
45. Muir A.B., Whelan K.A., Dougherty M.K., Aaron B., Navarre B., Aceves S.S., et al. The potential for malignancy from atopic disorders and allergic inflammation: a systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy*. 2020. Vol. 50. N 2. P. 147–159. doi: 10.1111/cea.13537
- Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
2. Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy*. 2019;74(2):308–317. doi: 10.1111/all.13630
3. Andersen YM, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(1):35–41. doi: 10.1007/s13671-017-0168-7
4. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(3 Suppl):S18–S22. doi: 10.1016/j.sder.2012.07.006
5. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, Yan AC, Margolis DJ. Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1292–1299. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.016
6. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–845. doi: 10.1111/all.12619
7. Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Haitov RM, Il'ina NI, Ambarchyan ET, Arshinskii MI, et al. Clinical guidelines. Atopic dermatitis [Internet]. Moscow; 2020 [cited 2020 Jun 10]. Available from: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf (In Russ.).
8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
10. Purohit VS, Ports WC, Wang C, Riley S. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(6):811–820. doi: 10.1002/jcph.1360
11. Yang H, Wang J, Zhang X, Zhang Y, Qin ZL, Wang H, Luo XY. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(5):585–593. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0008
12. Rajagopalan M, De A, Godse K, Krupa Shankar DS, Zawar V, Sharma N, et al. Guidelines on management of atopic dermatitis in India: an evidence-based review and an expert consensus. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):166–181. doi: 10.4103/ijd.IJD_683_18
13. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, Aldraibi MS, Qari MS, Abdulghani MMR, Luger T. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.152482
14. Kalyuzhin OV. Persistiruyushchee subklinicheskoe vospalenie v kozhe kak faktor riska obostrenii atopicheskogo dermatita: ot patofiziologii k lecheniyu. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(4–5):108–111 (In Russ.). doi: 10.36691/RJA302

REFERENCES

1. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase

15. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1615–1625.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1079
16. Luger TA, Gollnick H. Viewpoint of the German Dermatologic Society (DDG) concerning the decision of the American Food and Drug Administration (FDA) on the use of pimecrolimus cream and tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis (neurodermatitis). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(6):415–416 (In German). doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05038.x
17. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol*. 2005;153(4):701–705. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06899.x
18. Ring J, Mohrenschrager M, Henkel V. The US FDA 'black box' warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf*. 2008;31(3):185–198. doi: 10.2165/00002018-200831030-00001
19. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm153960.htm>
20. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108580.htm>
21. ema.europa.eu [Internet]. European Medicines Agency recommends cautious use of Protopic/Protopy and Elidel. London, 27 March 2006. Doc. Ref. EMEA/98882/2006 [cited 2020 Sep 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-cautious-use-protopic/protopy-elidel_en.pdf – Link active 10.06.2020.
22. Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):695–659. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23644.x
23. Rubins A, Gutmane R, Valdmane N, Stevenson P, Foster C, Undre N. Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):68–71. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23754.x
24. Ling M, Gottlieb A, Pariser D, Caro I, Stewart D, Scott G, Abrams K. A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(3):142–148. doi: 10.1080/09546630510033159
25. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2002;204(1):63–68. doi: 10.1159/000051813
26. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, Shupack JL, Chon K, Abrams B, Paul CF. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):602–609. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.013
27. Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 2):628–633. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x
28. Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardozi-Lane S, Shapiro R, et al. Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 1999;68(7):997–1003. doi: 10.1097/00007890-199910150-00017
29. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol*. 2003;149(5):960–967. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05735.x
30. Niwa Y, Nasr I. Are we starting to induce skin cancer in order to avoid topical steroids? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(3):387–389. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01123.x
31. Patel TS, Greer SC, Skinner RB Jr. Cancer concerns with topical immunomodulators in atopic dermatitis: overview of data and recommendations to clinicians. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):189–194. doi: 10.2165/00128071-200708040-00001
32. Mitamura T, Doi Y, Kawabe M, Lilja H, Motomura M, Oishi Y, et al. Inhibitory potency of tacrolimus ointment on skin tumor induction in a mouse model of an initiation-promotion skin tumor. *J Dermatol*. 2011;38(6):562–570. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01046.x
33. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):1956–1963. doi: 10.1345/aph.1M278
34. Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, Funch D, Schlienger RG, Fernandez-Vidaurre C, Seeger JD. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology*. 2009;219(1):7–21. doi: 10.1159/000209289
35. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology*. 2007;214(4):289–295. doi: 10.1159/000100879
36. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1111–1116. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.028
37. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatrics*. 2016;16:75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9
38. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2013;14(3):163–178. doi: 10.1007/s40257-013-0020-1
39. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116
40. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2
41. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatric Drugs*. 2013;15(4):303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9
42. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. *JAMA Dermatol*. 2015;151(6):594–599. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4305

43. Castellsague J, Kuiper JG, Pottgard A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin Epidemiol.* 2018;10:299–310. doi: 10.2147/CLEP.S146442
44. Mansfield KE, Schmidt SAJ, Darvalics B, Mulick A, Abuabara K, Wong AY, et al. Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol.* 2020:e201948. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1948
45. Muir AB, Whelan KA, Dougherty MK, Aaron B, Navarre B, Aceves SS, et al. The potential for malignancy from atopic disorders and allergic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(2):147–159. doi: 10.1111/cea.13537

Информация об авторе / Information about the author

Калюжин Олег Витальевич, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Oleg V. Kalyuzhin, professor of Department of Clinical Immunology and Allergy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), MD, PhD, professor. Address: 8, bldg 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

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.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены при поддержке Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Funding information

Research, analysis and preparation of the article were realized with support from I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Conflict of interest

The author has no conflict of interest in relation to this paper.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1384>

НПВП-индуцированные респираторные заболевания: эпидемиология, патогенез, клиническая картина и тактика ведения пациентов

© **К.С. Павлова, М.Е. Дынева, О.М. Курбачёва**

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

Респираторные заболевания, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированные РЗ), характеризуются неаллергической гиперчувствительностью (непереносимостью) к НПВП и аспирину у пациентов с бронхиальной астмой и/или эозинофильным полипозным риносинуситом (ПРС). Астма в группе пациентов с НПВП-индуцированными РЗ, как правило, характеризуется эозинофильным воспалением, тяжелым течением, торпидным к стандартной терапии, приводящим к назначению системных глюкокортикостероидов на постоянной основе. Рецидивирующий ПРС для некоторых пациентов представляет собой наиболее значимую проблему, поскольку сопряжен с отсутствием носового дыхания и обоняния и необходимостью многократных повторных оперативных вмешательств. Непереносимость аспирина и других НПВП является отдельной проблемой, резко снижающей выбор препаратов, которые можно использовать у данной группы пациентов в качестве обезболивающих и жаропонижающих. Случайное применение этих препаратов может приводить к жизнеугрожающим реакциям, включая анафилактический шок. В данном обзоре представлены современные представления о патогенезе НПВП-индуцированных РЗ и перспективные направления в терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полипозный риносинусит, респираторное заболевание, индуцированное нестероидными противовоспалительными препаратами, НПВП-индуцированные РЗ, непереносимость аспирина, непереносимость НПВП, моноклональные антитела, иммунобиологическая терапия

Для цитирования: Павлова К.С., Дынева М.Е., Курбачёва О.М. НПВП-индуцированные респираторные заболевания: эпидемиология, патогенез, клиническая картина и тактика ведения пациентов // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 15–33. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1384>

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathogenesis, clinical findings and management

© **K.S. Pavlova, M.E. Dyneva, O.M. Kurbacheva**

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease (N-ERD) are characterized by non-allergic hypersensitivity (intolerance) to NSAIDs and aspirin in patients with asthma and/or eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Asthma in N-ERD patients is usually characterized by eosinophilic inflammation, tends to become severe and intractable, and needs chronic oral corticosteroid therapy. For some patients recurrent CSwNP is more significant problem due to nasal congestion, anosmia, and multiple repeated surgeries. Intolerance to aspirin and other NSAIDs limits the choice of pain relievers and antipyretics. Accidental use of these medications can lead to dangerous consequences, including anaphylaxis. This review presents the current understanding of the N-ERD pathogenesis and perspective trends in therapy.

Keywords: asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease, N-ERD, AERD, intolerance to aspirin, intolerance to NSAIDs, monoclonal antibody, biological therapy

For citation: Pavlova KS, Dyneva ME, Kurbacheva OM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathogenesis, clinical findings and management. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3): 15–33. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1384>

Для корреспонденции

Павлова Ксения Сергеевна,
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: ksenimedical@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

For correspondence

Ksenia S. Pavlova,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: ksenimedical@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

Статья поступила 19.05.2020 г.
Received: 19.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
О.Г. Елисютиной

Введение

Респираторные заболевания, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированные РЗ или аспирин-индуцированные РЗ, *англ.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease или N-ERD, Aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD, ранее известные как аспириновая триада, триада Самтера, синдром Видаля, аспириновая астма, аспирин-индуцированная астма, синдром чувствительных к аспирину риносинусита/астмы; астма с непереносимостью аспирина; аспирин-индуцированная астма и ринит), представляют собой неаллергическую гиперчувствительность (непереносимость) к НПВП, в том числе к аспирину, обусловленную нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты, приводящую к развитию таких респираторных симптомов, как заложенность носа, выделения из носа и затруднение дыхания, и характеризуются наличием бронхиальной астмы (БА), эозинофильного полипозного риносинусита (ПРС) и гиперпродукции цистеиниловых лейкотриенов [1–4].

В настоящее время причины НПВП-индуцированных РЗ продолжают изучаться, однако нарушение метаболизма арахидоновой кислоты в результате различных причин является основным патогенетическим механизмом. НПВП по большей части относятся к ингибиторам циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Снижение активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и исходная активация тромбоцитов у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ приводят к дисбалансу эйкозаноидов: снижению простагландина E₂ (обладающим противовоспалительным и бронходилатирующим действием) и повышению продукции цистеиниловых лейкотриенов и простагландинов D₂ и F_{2α} (обладающих провоспалительным и бронхоконстрикторным действием); что также приводит к активации тучных клеток, дальнейшей активации тромбоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), хемотаксису эозинофилов и развитию тяжелого персистирующего эозинофильного воспаления, которое усугубляется приемом аспирина/НПВП [5, 6].

Несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов развития НПВП-индуцированных РЗ, многие вопросы касательно факторов, напрямую запускающих данные процессы, остаются открытыми. В условиях продолжающегося роста заболеваемости НПВП-индуцированными РЗ, характеризующимися тяжелым течением, торпидным к стандартной терапии, актуальной задачей является поиск главных биомаркеров в патофизиологических механизмах заболевания. Терапия моноклональными антителами представляет собой наиболее перспективный метод лечения для этой группы пациентов, а непереносимость НПВП можно рассматривать как

фенотипический биомаркер при выборе иммунобиологической терапии.

Эпидемиология

По данным разных авторов, распространенность НПВП-индуцированных РЗ колеблется от 5 до 10% в зависимости от популяции и выбранных диагностических критериев, когда для выявления непереносимости НПВП ограничивались анамнестическими данными о влиянии приема НПВП на развитие специфичных симптомов или проводили провокационные тесты [7, 8]. В 2002 г. Vally и соавт. установили, что распространенность респираторных симптомов, спровоцированных приемом НПВП, составляет 10–11% у пациентов с БА и 2,5% у пациентов, не имеющих БА [9]. Согласно данным мета-анализа, проведенного в 2014 г., распространенность НПВП-индуцированных РЗ среди пациентов с БА достигает 7%. Экстраполируя эти данные на общее число пациентов с БА (более 300 млн человек), можно говорить о том, что от НПВП-индуцированных РЗ страдают около миллиона человек. Среди пациентов с тяжелой БА данный фенотип встречается чаще – в 14%, а среди пациентов с ПРС непереносимость НПВП регистрируется у 10% [4, 10].

Среди детей НПВП-индуцированные РЗ встречаются редко, но первые симптомы могут появиться еще в подростковом возрасте [4, 10]. В Бостоне ведут регистрацию пациентов, у которых НПВП-индуцированные РЗ дебютировали до 18 лет, из них 3,5% (8 из 227 чел.) уже имеют ПРС, а около 13–28% – непереносимость НПВП [11]. В другом ретроспективном исследовании описаны 10 подростков с чувствительностью к НПВП и наличием БА, но только 2 из 10 имели ПРС. Согласно последним данным, средний возраст появления первых симптомов составляет 30 лет, но не стоит забывать, что НПВП-индуцированные РЗ не всегда предполагают наличие БА, и пациенты могут иметь эозинофильный ПРС в сочетании с непереносимостью НПВП.

Метаболизм арахидоновой кислоты и роль тучных клеток

Арахидоновая кислота (АК) входит в состав глицерофосфолипидов мембран. Под действием ассоциированной с мембраной фосфолипазы A2 эйкозатетраеновая кислота отщепляется от глицерофосфолипида и метаболизируется тремя основными путями: циклооксигеназным, липоксигеназным и цитохромным (монооксигеназным). Циклооксигеназа (ЦОГ) является ферментом, расщепляющим АК до простагландинов (ПГ) и тромбоксанов. Продуктами 5-липоксигеназного (5-ЛОГ) пути превращения АК являются цистеиниловые лейкотриены, такие как LTC₄, LTD₄, LTE₄. Они являются мощными провоспалительными

медиаторами и могут способствовать миграции эозинофилов в дыхательные пути, вызывать бронхоконстрикцию, секрецию слизи и отек слизистой оболочки дыхательных путей [12]. Другие продукты липоксигеназного превращения АК известны как потенциальные хемотаксические агенты и секретолитики (рис. 1).

нии сопровождается дисбалансом в продукции ПГ разными типами клеток. В развитии бронхоспазма важную роль может играть гиперпродукция бронхоконстрикторного ПГD₂ тучными клетками. У пациентов с НПВП-индуцированными РЗ повышен его исходный уровень, однако ингибирование ЦОГ не сопровождается уменьшением его продукции,

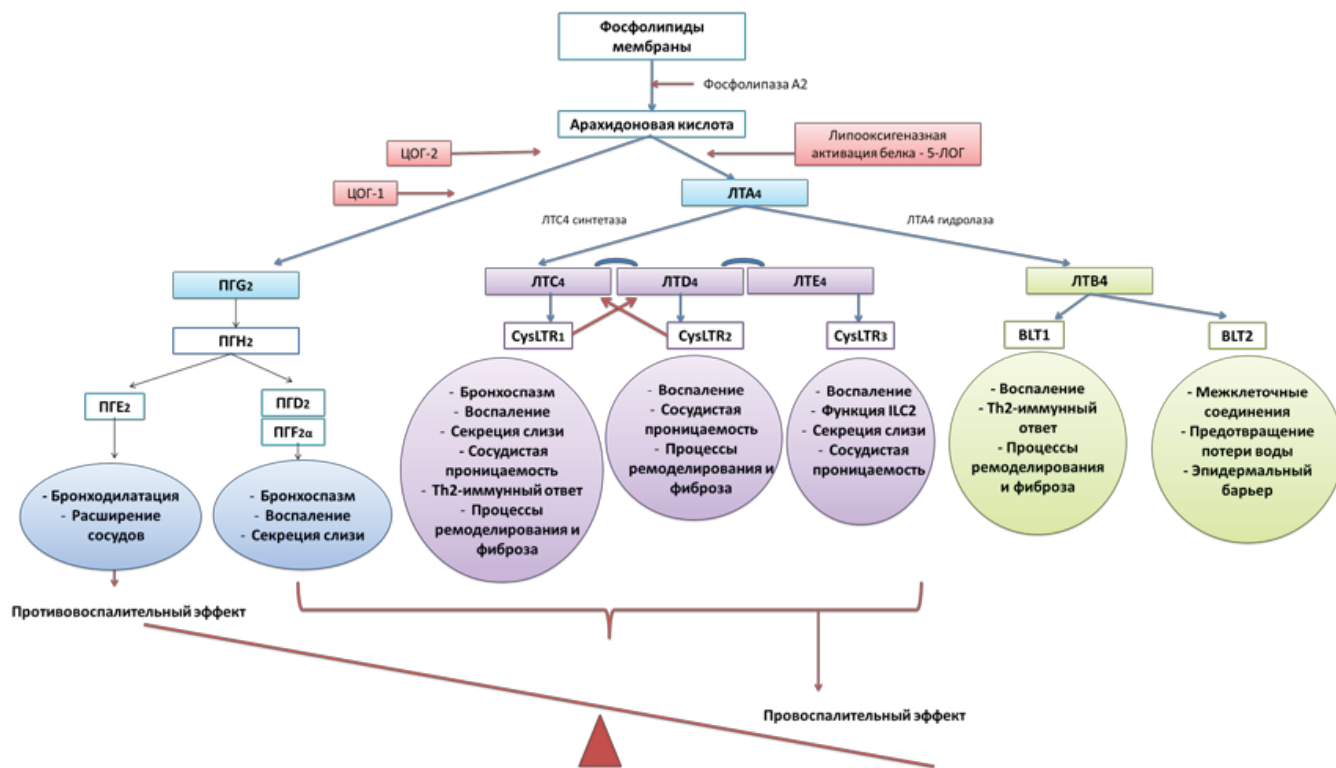


Рис. 1. Метаболизм арахидоновой кислоты при НПВП-индуцированных РЗ. 5-ЛОГ – 5-липоксигеназа; BLT1, BLT2 – рецепторы к лейкотриену B₄; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ – лейкотриены; CysLTR₁, CysLTR₂, CysLTR₃ – рецепторы к лейкотриенам; PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGN₂ – простагландины; ЦОГ-1 – циклооксигеназа 1; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2

Синтез циклооксигеназных изоферментов кодируется различными генами, они отличаются между собой по молекулярной структуре и обладают различной, хотя и частично перекрещивающейся биологической активностью. ЦОГ-1 – это конституциональная, или физиологическая, форма, контролирующая образование гомеостатических ПГ, обладающих цитопротекторным эффектом в отношении слизистой оболочки желудка и регулирующих почечный кровоток, а также тромбоксана A₂, влияющего на агрегацию тромбоцитов. ЦОГ-1 ингибируется неселективными НПВП [13]. ЦОГ-2 – это патологическая, или индуцированная, форма, образующаяся только в очагах воспаления, ответственная за синтез провоспалительных ПГ, ингибируется селективными НПВП. ЦОГ-3 локализуется преимущественно в клетках коры головного мозга, в отличие от первых двух изоформ не принимает участие в воспалении, блокируется парацетамолом, метамизолом и фенацетином (см. таблицу) [13].

Нарушение активности ЦОГ при ингибировании

более того, после аспириновой провокации его уровень возрастает [14]. При этом в отличие от тучных клеток, продолжающих продуцировать ПГD₂ из-за низкой чувствительности к ингибированию ЦОГ, у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ резко снижается синтез бронхорасширяющего ПGE₂. Его отсутствие или низкое содержание могут сопровождаться не только бронхоконстрикцией, но и активировать воспаление, усиливая локальную и системную продукцию лейкотриенов [13].

После приема аспирина/НПВП у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ концентрация ПГD₂, который является маркером активации тучных клеток, повышается в мокроте, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [15–17]; в моче повышается уровень метаболитов ПГD₂ и концентрация LTE₄ [18, 19].

В то же время у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ отмечается снижение уровня ПGE₂ и снижение экспрессии простаноидного рецептора EP₂. ПGE₂ играет важную роль в расслаблении

Таблица. Классификация НПВП по их способности ингибировать ЦОГ

Группы	Лекарственные средства
Сильные ингибиторы ЦОГ-1, вызывающие бронхоспазм и перекрестные реакции (80–100%) у пациентов с гиперчувствительностью к НПВП. При высоких концентрациях ингибирует ЦОГ-2	Ацетилсалициловая кислота, атолетин гуагин, дифлунизал, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, напроксен и его натриевая соль, пироксикам, фенпрофен, флурбипрофен, этодолак
Слабые ингибиторы ЦОГ-1, редко вызывающие бронхоспазм и перекрестные реакции (2–10%) у пациентов с гиперчувствительностью к НПВП. При высоких концентрациях слабо ингибирует ЦОГ-1 без ингибирования ЦОГ-2	Ацетоминофен (дозы ниже 1000 мг), холина салицилат, фенилбутазон
Ингибиторы ЦОГ-2 в низких дозах и ЦОГ-1 в высоких дозах. Хорошо переносятся пациентами с гиперчувствительностью (за исключением единичных зарегистрированных случаев)	Мелоксикам, нимесулид
Селективные ЦОГ-2 ингибиторы. Ингибируют ЦОГ-2 в прописываемых дозах, но не ингибируют ЦОГ-1	Целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб
Некоторые взаимозаменяющие НПВП, не ингибирующие ЦОГ	Гидроксихлорохин, дипиридамол

гладкомышечных клеток с помощью EP_2 , что позволяет нейтрализовать лейкотриен-опосредованную бронхоконстрикцию [20, 21]. Помимо этого PGE_2 действует на $CD4^+$ Т-хелперы, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), и стимулирует альвеолярные макрофаги с образованием противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 (ИЛ-10). PGE_2 также ограничивает миграцию эозинофилов посредством передачи сигналов EP_2 . Ось PGE_2/EP_2 подавляет дегрануляцию тучных клеток, что приводит к снижению уровня гистамина и триптазы. Наконец, и что наиболее важно, в отношении НПВП-индуцированных РЗ, PGE_2 ингибирует функцию 5-ЛОГ, предотвращая синтез лейкотриенов. Это происходит посредством передачи сигнала PGE_2/EP_2 , увеличивающего концентрацию цАМФ в клетке-мишени, предотвращая локализацию 5-ЛОГ в ядерной оболочке, которая необходима для синтеза LTA_4 . Таким образом, дефект передачи сигнала PGE_2 через EP_2 из-за его ограниченной экспрессии находится в центре патогенеза НПВП-индуцированных РЗ [1, 18, 20–23].

Роль тромбоцитов в патогенезе НПВП-индуцированных РЗ

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе аллергического воспаления, в том числе БА. Отмечается исходная активация тромбоцитов у пациентов с БА при НПВП-индуцированных РЗ в сравнении со здоровыми лицами [1]. Тромбоциты человека содержат только ЦОГ-1. Применение 100 мг аспирина приводит к ингибированию ЦОГ-1 в тромбоцитах, где рефрактерный период составляет от 3 до 7 дней после введения препарата (этот рефрактерный период специфичен для НПВП-индуцированных РЗ и почти соответствует продолжительности жизни тромбоцитов) [18, 23, 24]. В последующем активи-

рованные тромбоциты и молекулы адгезии, такие как Р-селектин, приводят к адгезии тромбоцитов и воспалительных гранулоцитов или эпителия дыхательных путей. Взаимодействие между ними приводит к перепроизводству цистеиниловых лейкотриенов и выраженному эозинофильному воспалению (рис. 2) [1].

Место ILC2 в процессах взаимодействия цистеиниловых лейкотриенов и простагландинов и развитии фиброза

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) участвуют в регуляции органогенеза, гомеостаза тканей, регенерации и защитных функций организма [25]. В соответствии с факторами транскрипции, определяющими их дифференцировку, требованиями к активации и секретирруемыми эффекторными цитокинами, ILC классифицируются на три различные группы: ILC1, включая цитолитические естественные киллерные (NK) клетки, ILC2 и ILC3. Врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) являются одними из основных клеток врожденного иммунитета, участвующими в механизмах развития НПВП-индуцированных РЗ, и характеризуются продукцией цитокинов 2-го типа воспаления: интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-5 (ИЛ-5), интерлейкина-9 (ИЛ-9) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) и амфирегулина, которые способствуют эозинофильному воспалению, образованию слизи, гиперреактивности и ремоделированию дыхательных путей (рис. 3) [26].

ИЛ-4 играет важнейшую роль в последующем формировании аллергического воспаления, поскольку стимулирует в В-клетках переключение продукции иммуноглобулинов на аллерген-специфический иммуноглобулин Е (acIgE). ИЛ-5 является важнейшим фактором формирования и поддержания эозинофильного воспаления,

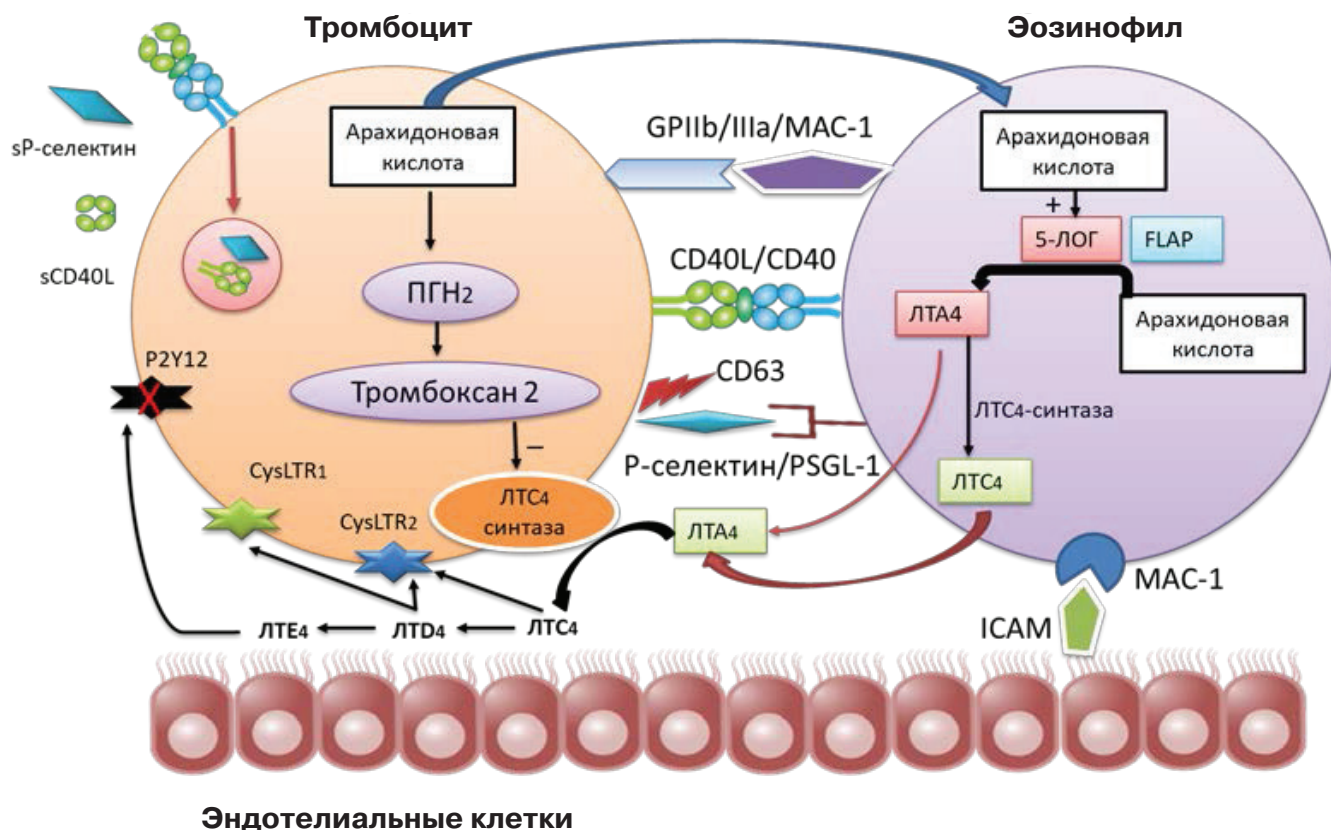


Рис. 2. Сигнальные каскады, вовлеченные во взаимоотношения между тромбоцитами и эозинофилами. Адаптировано по [1]. ПГ – простагландины; ЛТ – лейкотриены; 5-ЛОГ – 5-липооксигеназа; MAC-1 – макрофаг-1 антиген (мембранный белок, гетеродимерный интегрин); CysLTR₁, CysLTR₂ – рецепторы цистеиниловых лейкотриенов; P2Y12 – хеморецептор для аденозиндифосфата, который относится к классу G1 группы связанных с белком G пуринергических рецепторов; GPIIb/IIIa – интегринальный рецептор тромбоцитов; FLAP – 5-липооксигеназный активирующий белок

поскольку контролирует рекрутинг и созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, инициирует миграцию эозинофилов в кровь, стимулирует созревание и формирование в них гранул с медиаторами воспаления, инфильтрацию эозинофилов в легких и перемещение в очаг воспаления, а также увеличивает их выживаемость в тканях. Все это приводит к быстрому и значительному увеличению пула ИЛ-5-зависимых эозинофилов в крови и тканях. Кроме того, в ряде исследований приводятся указания на непосредственное участие ИЛ-5 в индукции гиперреактивности бронхов [27].

ИЛ-9 – это фактор роста тучных клеток, который также стимулирует ИЛ-4-индуцированную продукцию антител в В-клетках. Кроме того, аутокринное действие ИЛ-9 способствует повышению выживаемости Т-хелперов 2-го типа (Th2) и стимулирует их к продукции цитокинов T2-профиля, что приводит к усилению эозинофильного воспаления [28]. ИЛ-13 индуцирует переключение секреции иммуноглобулинов в В-клетках с IgM на IgE, способствует увеличению выживаемости тучных клеток, усилению ремоделирования стенок бронхов и повышению проницаемости бронхиального эпителия. ИЛ-13 также участвует в повышении тканевой представ-

ленности эозинофилов за счет лучшей их адгезии к эндотелию сосудов и пенетрации в ткани, не оказывая при этом значимого влияния на развитие системной эозинофилии в отличие от ИЛ-5 [29]. ИЛ-13 способен активировать макрофаги в профибротический фенотип, а также индуцировать осаждение коллагена из фибробластов [29, 30].

Амфирегулин (AREG) – лиганд рецептора эпидермального фактора роста, участвует в восстановлении эпителия дыхательных путей после повреждения. В некоторых исследованиях была показана ключевая роль амфирегулина в увеличении количества и активации фибробластов при легочном фиброзе [31].

У лиц с дезадаптацией иммунного ответа в дыхательных путях в ответ на повреждающее воздействие различных триггерных факторов (поллютанты, в том числе табачный дым, промышленные загрязнители воздуха, некоторые вирусы) из респираторного эпителия высвобождаются так называемые алармины: тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин-25 (ИЛ-25) и интерлейкин-33 (ИЛ-33), которые связываются с рецепторами ILC2 и активируют их [29, 30, 32–34]. В свою очередь цистеиниловые лейкотри-

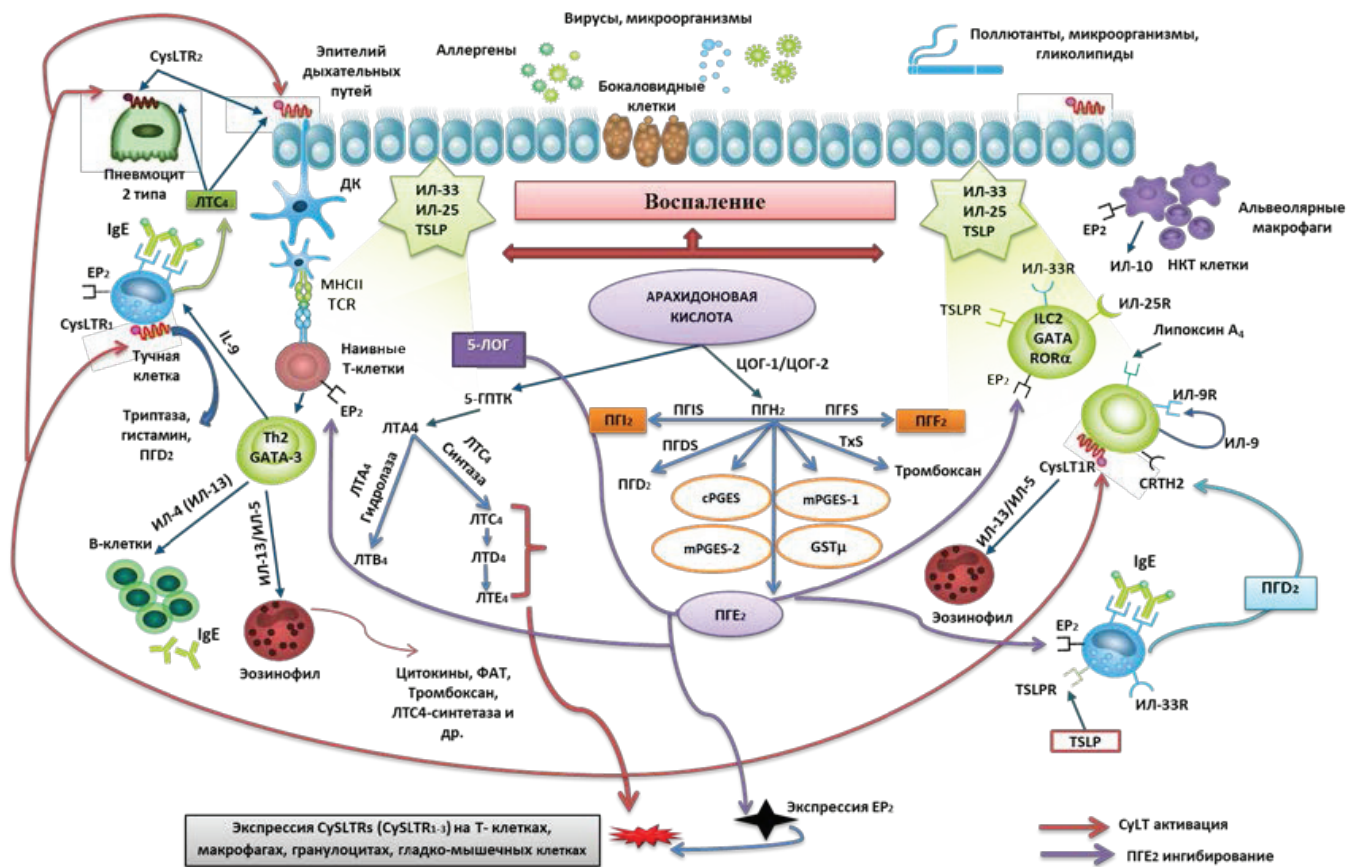


Рис. 3. Возможные механизмы патогенеза НПВП-индуцированных РЗ. IgE – иммуноглобулин E; ДК – дендритная клетка; ИЛ – интерлейкин; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; МНСII – главный комплекс гистосовместимости II; PGD₂ – простагландин D₂; PGE₂ – простагландин E₂; GATA – эритроидный фактор транскрипции; RORα – ретиноид-связанный орфанный рецептор альфа; TCR – Т-клеточный рецептор; Th₂ – Т-хелпер 2-го типа; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; CysLTR – цистеинил-лейкотриеновые рецепторы; 5-ЛОГ – 5-липокигеназа; ЛТА4, ЛТВ4, LTC4, LTD4, LTE4 – лейкотриены; PGE₂, PGF_{2α}, PGG₂, PGH₂ – простагландины

ены и, возможно, PGD₂ индуцируют быструю кальций-опосредованную активацию ядерного фактора активации Т-клеток (NFAT), и как результат – активацию ILC2. В противоположность этому такие липидные медиаторы, как PGE₂, липоксин A4 (LXA4), PGI₂ и марезин-1, подавляют функцию ILC2 через ключевой транскрипционный фактор GATA3 и CD25. Эти ингибирующие липиды могут продуцироваться различными клетками, включая эпителициты и макрофаги. В качестве дополнительных негативных регуляторов функции ILC2 выступают и интерфероны типа I, II, интерлейкин-27 (ИЛ-27), глюкокортикостероиды, мужские половые гормоны и некоторые метаболиты [35].

В исследовании, проведенном *in vitro*, показано, что LTD4 индуцирует быструю активацию ILC2, приводящую к продукции большого количества ИЛ-5 и ИЛ-13 в пределах 6 ч после стимуляции. В индукции ILC2, сопровождающейся высокой продукцией ИЛ-4, участвуют именно LTD4, а не ИЛ-33, при этом LTD4 управляет и секрецией ИЛ-5 ILC2. В свою очередь цистеиниловые лейкотриены приводят к продукции ИЛ-33, TSLP эпителием ды-

хательных путей и пневмоцитами 2-го типа [36, 37].

Недавние исследования показали, что существуют воспалительные ILC2 (inflammatory ILC2, iILC2) и натуральные ILC2 (natural ILC2, nILC2), которые регулируются ИЛ-25 и ИЛ-33 соответственно [17]. Функционирование ILC2, их развитие и способность продуцировать цитокины регулируются транскрипционными факторами RORα и GATA-3. Потенциальные возможности ILC2 в сохранении метаболического гомеостаза и регенерации тканей [1, 23] в случае дезадаптации иммунного ответа (что наблюдается у пациентов с БА) приводят к индукции и поддержанию Т2-воспаления и фиброзу дыхательных путей.

Таким образом, фиброзный процесс в дыхательных путях в первую очередь основывается на оси взаимодействия между эпителиальными цитокинами, ILC2 и макрофагами (рис. 4). ILC1 демонстрируют антифибротическую функцию, а ILC3 обладают двойственной функцией в зависимости от микроокружения, так как ИЛ-22, продуцируемый клетками ILC3 и Th17, обладает регенеративной функцией и отвечает за восстановление тканей и целостность эпителия. Однако при хроническом воспалении

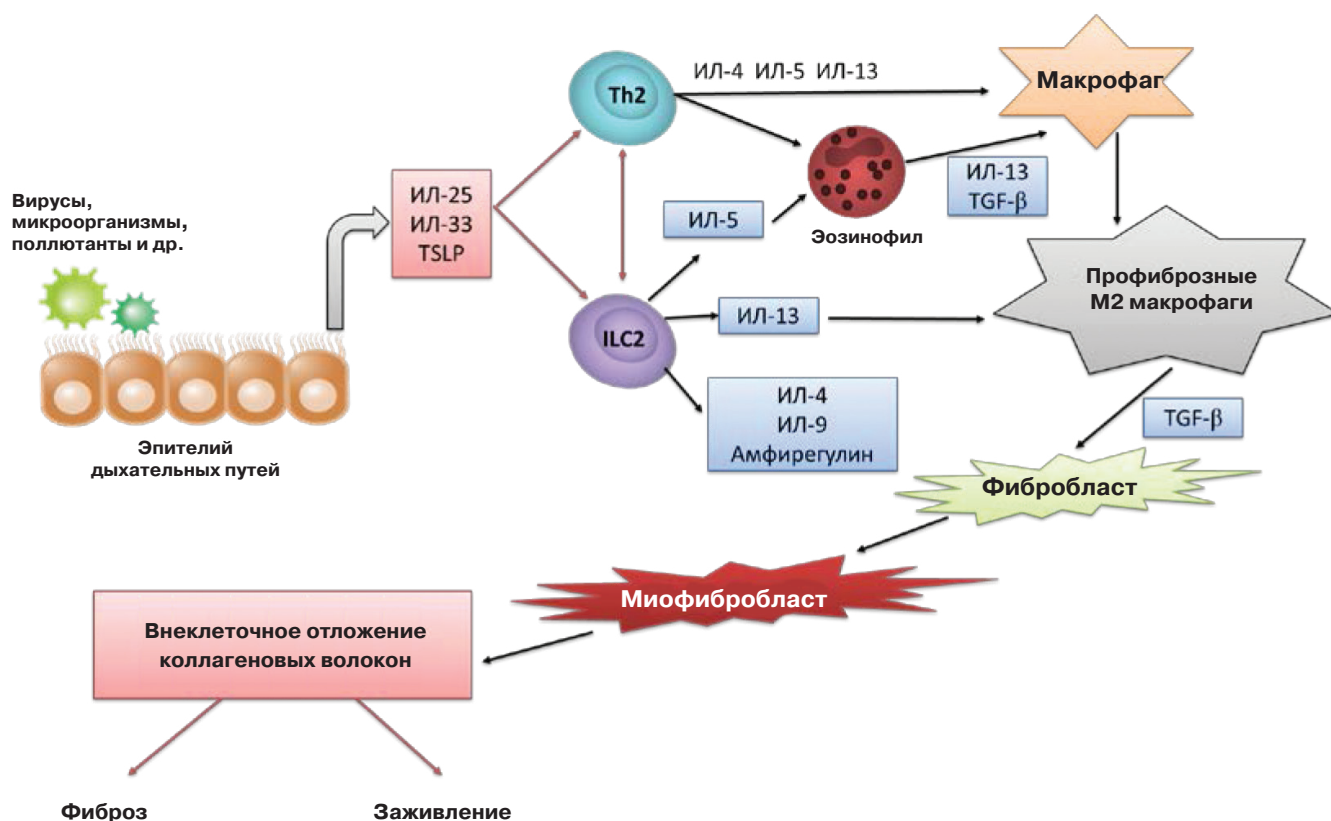


Рис. 4. Центральная роль ILC2 в фиброзном процессе. TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; Th2 – Т-хелпер 2-го типа; ИЛ – интерлейкин; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа

избыточная продукция ИЛ-22 способствует образованию пролиферативных и антиапоптотических сигналов, которые могут привести к трансформации клеток и развитию опухоли [38, 39].

Клинические особенности НПВП-индуцированных РЗ

БА у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ характеризуется эозинофильным воспалением и в большинстве случаев – тяжелым течением, торпидным к стандартной терапии, с частыми обострениями и необходимостью стационарного лечения [40–43]. В исследовании ENFUMOS гиперчувствительность к аспирину в анамнезе указывалась как независимый фактор риска развития тяжелой БА [44, 45]. В исследовании, в котором были проанализированы причины обострений астмы с фатальным исходом, 11 из 220 случаев (5%) были опосредованы приемом НПВП (после аспирина – 4, диклофенака – 2, декскетопрофена – 2, напроксена – 2, кеторолака – 1). Ни один из этих случаев не являлся анафилактическим шоком, а был обусловлен выраженным бронхоспазмом [46].

ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ характеризуется эозинофильным типом воспаления, ассоциированным с высокой эозинофилией периферической крови, тотальным поражением околоносовых пазух, иногда с прорастанием полипов в

орбиты и деформацией наружного носа, рецидивирующим течением и необходимостью многократных повторных оперативных вмешательств [47–52]. Снижение обоняния вплоть до полной anosмии у пациентов с этим фенотипом ПРС (НПВП-индуцированные РЗ) достигает 73% случаев и в совокупности с другими клиническими проявлениями влияет на эмоциональный фон и память и приводит к значительному снижению качества жизни, нарушению сна, появлению тревожности, различных фобий и депрессивных состояний [53, 54].

Непереносимость аспирина и других НПВП является отдельной проблемой, резко снижающей выбор препаратов, которые можно использовать у данной группы пациентов в качестве обезболивающих и жаропонижающих. Случайное применение этих препаратов может приводить к фатальным последствиям.

У пациентов с НПВП-индуцированными РЗ гиперчувствительность к аспирину/НПВП может предшествовать дебюту БА и ПРС на 1–5 лет [55]. Большинство пациентов отмечают появление симптомов через 30–180 мин после приема аспирина/НПВП в виде заложенности носа и/или насморка, чихания, кашля, затруднения дыхания и/или кожных проявлений (покраснение лица, крапивница, ангиоотеки), реже – желудочно-кишечные расстройства [56]. Минимальная доза, провоци-

рующая реакцию (пороговая доза), колеблется от 10 до 300 мг, при этом у большинства пациентов доза аспирина 60 мг уже приводит к появлению симптомов [57]. Отсутствие в анамнезе реакций со стороны дыхательных путей после приема НПВП у пациентов с БА и ПРС не исключает наличие гиперчувствительности к данным препаратам.

ЕААСI для диагностики гиперчувствительности к НПВП у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ рекомендует проводить различные провокационные тесты (оральный, ингаляционный, интраназальный) при соблюдении определенных условий (специализированная клиника, квалифицированный и опытный персонал, контролируемое течение БА) (рис. 5) [58]. В России данные тесты не сертифицированы и не могут быть использованы в рутинной клинической практике. Разрабатываются тесты *in vitro* (например, тест дегрануляции базофилов, тест, определяющий чувствительность к аспирину (ASPI-Test)).

Рекомендации по ведению пациентов с НПВП-индуцированными РЗ в отношении гиперчувствительности к НПВП

Необходимо учитывать, что вероятность перекрестной реактивности между НПВП напрямую связана с их способностью ингибировать ЦОГ-1 (см. таблицу). Пациент должен избегать не только НПВП, который был ответственен за развитие симптомов, но также и всех остальных препаратов, являющихся сильными ингибиторами ЦОГ-1 (высокая сила рекомендаций) [58, 59]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) хорошо переносятся большинством пациентов с НПВП-индуцированными РЗ. НПВП со слабой ингибирующей активностью по отношению к ЦОГ-1 (например, парацетамол <1000 мг) и ингибиторы ЦОГ-2 в фармакологических дозах (нимесулид, мелоксикам) редко вызывают реакции. Перед назначением других НПВП необходимо

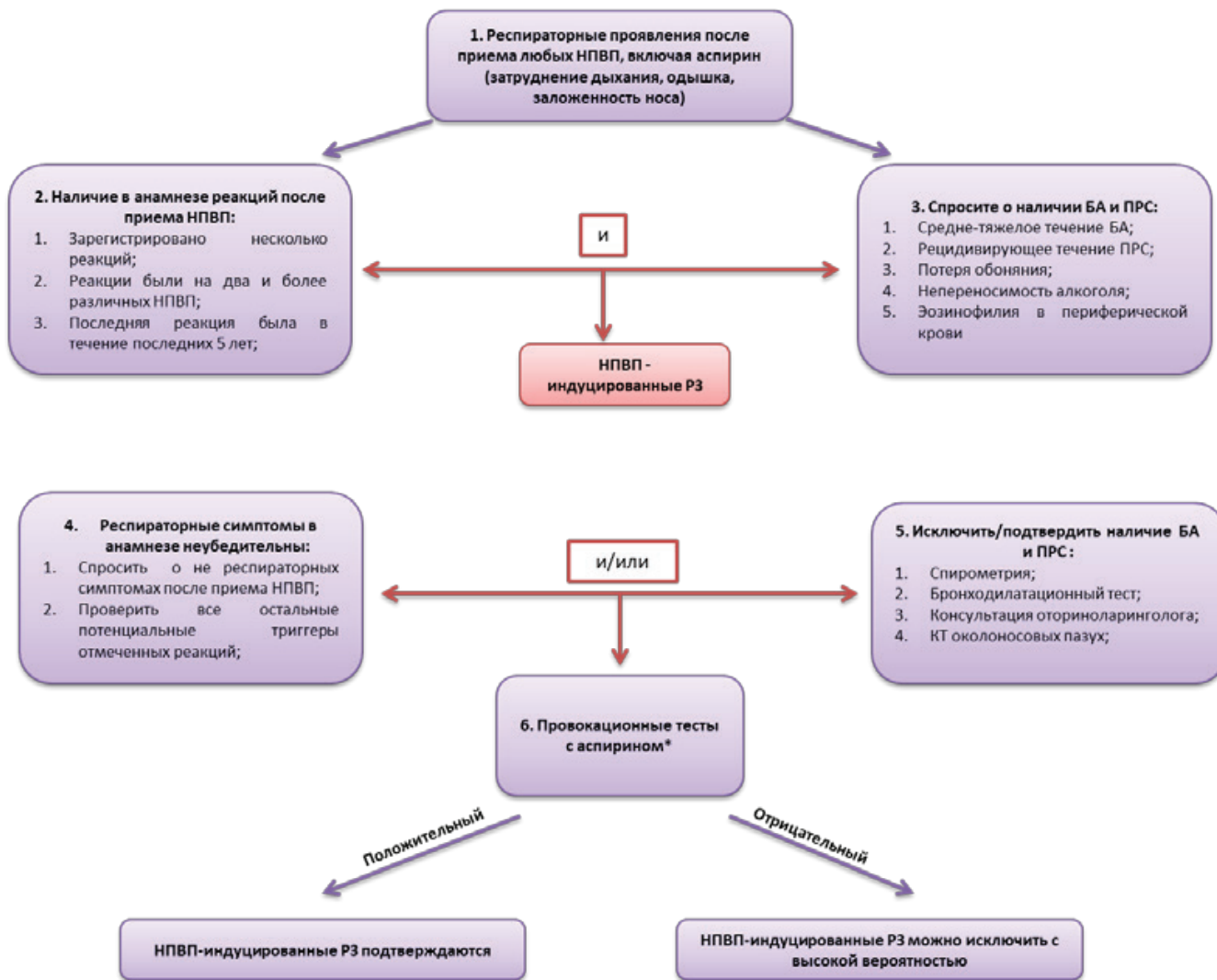


Рис. 5. Алгоритм диагностики НПВП-индуцированных РЗ. * – провокационные тесты с аспирином не сертифицированы на территории России

провести провокационные тесты для установления их переносимости. Низкосалицилатная диета у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ значительно улучшает сино-назальные симптомы, качество жизни, что также подтверждается данными эндоскопического осмотра. При этом был отмечен контроль БА, но на сегодняшний день для подтверждения эффективности такой диеты требуются дополнительные исследования. Пациентам, страдающим НПВП-индуцированными РЗ, следует рекомендовать избегать приема алкоголя. Этим пациентам также необходимо предоставлять письменную информацию, включая перечень потенциально перекрестно-реактивных и альтернативных им безопасных лекарственных препаратов, который они должны иметь при себе и информировать всех врачей о наличии лекарственной гиперчувствительности [58, 59].

Рекомендации по ведению пациентов с НПВП-индуцированными РЗ в отношении БА

В основе выбора терапии лежит ступенчатый подход в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по бронхиальной астме [60], где ведущую роль играет комбинированная терапия ингаляционными ГКС (ИГКС) в сочетании с длительно действующими агонистами β_2 -адренорецепторов (ДДБА). Учитывая высокую активность 5-ЛОГ пути метаболизма АК и гиперпродукцию цистеиниловых лейкотриенов у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ, следует рассмотреть добавление антилейкотриеновых препаратов (АЛП) – монтелукаста [58, 61, 62]. Для пациентов с более тяжелым течением следует применять системные ГКС. Тяжелая БА, которая для сохранения контроля требует терапии, соответствующей ступеням 4–5 терапии по GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma) или остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (ступень 5): средние или высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА и АЛП, и/или тиотропия бромидом, и/или системными ГКС $\geq 50\%$ времени за предшествующие 12 мес, является поводом для рассмотрения назначения иммунобиологической терапии [60]. Можно предположить, что более раннее назначение таргетной терапии (пациентам со средней степенью тяжести БА) может предотвратить переход в тяжелую форму заболевания и снизить риски развития осложнений. Учитывая высокую стоимость моноклональных антител, в настоящее время показанием для их назначения является неконтролируемая тяжелая БА, причем назначение таргетной терапии на этой ступени считается более предпочтительным, чем назначение системных (оральных) ГКС на постоянной основе.

Рекомендации по ведению пациентов с НПВП-индуцированными РЗ в отношении ПРС

Согласно текущим федеральным и международным рекомендациям, медикаментозное лечение ПРС включает интраназальные ГКС, при этом доза регулируется в соответствии с тяжестью симптомов [58, 63, 64]. Для контроля течения ПРС и повышения качества жизни могут потребоваться короткие курсы системных ГКС (2–3 нед). Пациентам с ПРС рекомендовано проведение «назального душа» (ирригационная терапия с использованием солевых растворов) с целью облегчения назальных симптомов, удаления избытка отделяемого, препятствующего эффективному контакту интраназальных ГКС со слизистой оболочкой носа и профилактики развития побочных эффектов (сухость слизистой оболочки, носовые кровотечения). Пациентам с тяжелым или неконтролируемым течением ПРС, у кого интраназальные и системные ГКС оказались неэффективными (картина, наблюдаемая у значительной доли пациентов с НПВП-индуцированными РЗ), показана функциональная эндоскопическая полипотомия и полисинусотомия) [58, 65, 66]. ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ отличается агрессивным течением, менее эффективно отвечает на хирургические вмешательства, высок риск повторных полипотомий и офтальмологических осложнений. Количество полипотомий более 4 раз за весь период наблюдения свидетельствует о неэффективности данного вида лечения. Появление моноклональных антител, использованием которых можно контролировать аллергическое и эозинофильное воспаление, открыло новые перспективы в терапии ПРС. Большинство иммунобиологических препаратов были изначально изучены и разработаны для лечения БА, но в последующем был замечен эффект и по отношению к другим заболеваниям, таким как аллергический ринит и ПРС, так как заболевания верхних и нижних дыхательных путей характеризуются сходными патофизиологическими механизмами.

Ограниченность исследований, оценивающих комплексное воздействие на все симптомы НПВП-индуцированных РЗ, не позволяет проводить сравнительный анализ эффективности различных иммунобиологических препаратов. С учетом эозинофильного типа воспаления ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ наиболее перспективным представляется применение моноклональных антител, оказывающих влияние на эозинофильное воспаление (меполизумаб, дупилумаб).

Аспириновая десенситизация

Аспириновая десенситизация приводит к снижению ответа или подавлению (ареактивности) провоспалительных клеток в ответ на быстрое на-

ращивание дозы ацетилсалициловой кислоты, что по своему механизму напоминает аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). Но в отличие от АСИТ основным свойством аспириновой десенситизации является не формирование иммунологической толерантности, а снижение реактивности тучных клеток, базофилов и эозинофилов. Данные эффекты наблюдаются только в период введения поддерживающей дозы аспирина и в течение непродолжительного времени (несколько дней) после прекращения его приема. Аспириновая десенситизация не допускает перерывов в лечении, так как опасно принимать высокую поддерживающую дозу после перерыва, а если он был вынужденным, то требуется повторная процедура наращивания дозы. Здесь мы сталкиваемся с несколькими проблемами – безопасность на вводимом периоде (наращивание дозы) и дальнейшее ведение пациентов на поддерживающем этапе, так как приверженность пациентов к терапии может быть не столь высокой. Эффективность аспириновой десенситизации в отношении симптомов БА и ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ подтверждена во многих исследованиях, однако долгосрочные исследования не продемонстрировали протективного эффекта в отношении рецидива ПРС [58, 67, 68]. Аспириновую десенситизацию проводят в специализированной клинике с наличием реанимационного отделения и квалифицированного и опытного в отношении проведения аспириновой десенситизации персонала. Метод сопряжен с развитием тяжелых побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, анафилактический шок, а эффект не сохраняется после прекращения терапии. Все вышеизложенное ограничивает проведение подобного лечения, в связи с чем метод не имеет широкого распространения в рутинной практике.

Иммунобиологическая терапия

В первую очередь биологические препараты были разработаны и изучены для лечения тяжелой БА, оценка их влияния на ПРС стала проводиться намного позже и продолжается в настоящее время в текущих клинических исследованиях. На сегодняшний день официальным показанием для назначения моноклональных антител является тяжелое течение БА, и только для дупилумаба в США и Европе одобрено его применение при изолированном ПРС (пока это показание не внесено в инструкцию по применению дупилумаба в России).

К сожалению, в большинстве исследований при оценке эффективности моноклональных антител в отношении ПРС не учитывали выделение различных фенотипов. Даже в сочетании с БА ПРС не всегда является НПВП-индуцированным РЗ. Можно выделить несколько фенотипов ПРС (в сочетании с

атопией, в сочетании с непереносимостью НПВП, бактериальный, одонтогенный и др.), которые отличаются клинической картиной, патогенезом и соответственно могут по-разному отвечать на таргетную терапию. Наиболее корректным было бы исследование, в которое были бы включены только пациенты с НПВП-индуцированными РЗ, или проведение анализа эффективности в данной подгруппе с комплексной оценкой воздействия на все симптомы НПВП-индуцированных РЗ. С учетом эозинофильного типа воспаления ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ наиболее перспективным представляется применение моноклональных антител, оказывающих влияние на ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, которые активно участвуют в регуляции, дифференцировке и пролиферации эозинофилов и развитии фиброза.

В терапии тяжелой бронхиальной астмы, не контролируемой стандартной терапией, применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие воспалительного ответа при БА, – антитела, связывающие иммуноглобулин Е (анти-IgE – омализумаб), антагонисты интерлейкина-5 (анти-ИЛ-5 – меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (анти-ИЛ-5R α – бенрализумаб), а также антитела, избирательно связывающиеся с рецептором интерлейкинов-4 и -13 (анти-ИЛ-4/13R α – дупилумаб).

Омализумаб стал первым лекарственным средством в классе биологических препаратов для лечения неконтролируемой тяжелой БА, клинически ассоциированной с аллергией. Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1-каппа антитела, которые связываются с Fc-регионом IgE и нейтрализуют его. Комплексы омализумаб-IgE не способны связываться с клеточным мембранным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и активировать его, что препятствует распознаванию аллергена этими эффекторными клетками [69]. В клинических исследованиях омализумаб продемонстрировал значимое снижение числа обострений, снижение дозы ИГКС и потребности в симптоматической терапии атопической тяжелой БА у взрослых [70, 71] и детей [72, 73]. В результате терапии омализумабом отмечалось улучшение контроля астмы и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁), а также уменьшение частоты госпитализаций по поводу астмы [69–73].

В исследовании, включавшем 21 пациента со случаями обострения БА после приема НПВП в анамнезе, 12-месячная терапия омализумабом способствовала снижению частоты осложнений и улучшению показателей функции внешнего дыхания, что также сопровождалось значительным снижением уровней ЛТЕ₄ и ПГD₂M в моче [74].

Эффективность омализумаба при ПРС была зарегистрирована у 68-летнего пациента, имеющего в анамнезе аллергическую БА и лекарственную непереносимость аспирина, а также пять полисинуситомий. Пациент получал инъекции омализумаба раз в две недели, и было отмечено, что препарат приводит к значительному уменьшению сино-назальных симптомов, подтверждаемых данными КТ околоносовых пазух. В дальнейшем свои данные представили Tajiri и соавт., где пациенты с аллергической БА в сочетании с ПРС получали омализумаб, что приводило к значительному улучшению течения как БА, так и ПРС [75]. В 2013 г. Gevaert и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у 24 пациентов с ПРС, которые также имели БА. В группе пациентов, получавшей омализумаб, наблюдалось значительное уменьшение размеров полипов, что было подтверждено данными эндоскопического исследования и КТ околоносовых пазух с использованием системы оценки Лунда–Маккей. Омализумаб способствовал уменьшению заложенности носа, передней ринореи, одышки, а также было отмечено возвращение обоняния, что в свою очередь сказывалось на показателях качества жизни, независимо от наличия аллергии [76]. Все исследования проводились у пациентов с наличием атопии, что не всегда отмечается у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ, а также возникают сомнения относительно эффективности омализумаба при ПРС без БА, что требует проведения дальнейших исследований.

Меполизумаб стал первым анти-ИЛ-5 биологическим препаратом; за более чем 15-летний период клинических исследований и 5-летний период применения в рутинной клинической практике накоплен колоссальный опыт, демонстрирующий высокую эффективность и безопасность меполизумаба в терапии эозинофильной тяжелой БА. Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1-каппа), направленное против ИЛ-5 с высоким сродством и специфичностью. Меполизумаб подавляет биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Препарат был изучен в 21 клиническом исследовании с участием более 3000 пациентов по ряду показаний, связанных с активностью эозинофилов [77–86]. В 2009 году Nair и соавт. опубликовали данные небольшого ДСПК исследования, в котором приняли участие 20 пациентов с эозинофильной тяжелой БА, получающих системные ГКС, и в качестве дополнительного лечения был назначен меполизумаб [77]. Было показано, что уже после первой инъекции меполизумаба исходно

повышенное количество эозинофилов в мокроте и периферической крови снижалось до нормальных значений. На фоне терапии было отмечено сокращение числа обострений и улучшение показателей ОФВ₁. В группе получавших меполизумаб удалось уменьшить использование преднизолона на 83,8% (в сравнении с группой плацебо 47,7%; $p=0,04$) [77].

В дальнейшем, основываясь на данных проведенных исследований, Gevaert и соавт. [86] решили определить эффективность меполизумаба при тяжелой форме ПРС и провели рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 30 пациентов с ПРС. В результате было показано, что меполизумаб в дозе 750 мг каждые 4 нед оказывал выраженный положительный эффект на течение ПРС в уменьшении размеров полипов и сокращении повторных оперативных вмешательств. На сегодняшний день в нескольких протоколах продолжают изучать влияние меполизумаба на ПРС у пациентов с тяжелой эозинофильной БА, в том числе у пациентов с непереносимостью НПВП, что позволит в дальнейшем провести анализ в подгруппе НПВП-индуцированных РЗ.

Реслизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (IgG4-каппа), высокоаффинное к ИЛ-5, непосредственно связывает циркулирующий и тканевый ИЛ-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, иницируя быстрое возвращение уровня ИЛ-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме, тем самым нарушая процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА. Безопасность и эффективность реслизумаба при тяжелой эозинофильной БА (≥ 400 кл/мкл) оценивались в ходе четырех рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от 16 до 52 нед, с участием 978 пациентов возрастом от 12 лет и старше [87–90]. Было зафиксировано раннее и стабильное снижение уровня эозинофилов крови (на 92%), а также эозинофилов мокроты (на 95,4%), частоты клинических обострений (до 59%) и тяжелых обострений, требующих применения системных ГКС (на 57%). Уже на 4-й неделе после начала применения реслизумаба было зафиксировано долгосрочное улучшение функции легких. Кроме того, увеличилось время до первого обострения БА, уменьшилась выраженность симптомов заболевания, что повлияло на улучшение качества жизни больных в целом [87–90]. К сожалению, отдельных исследований, посвященных изучению эффективности реслизумаба у пациентов с ПРС, не проводилось.

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное, афукозилированное, моноклональное антитело (IgG1-каппа); обладая высоким сродством и специфичностью, связывается с α -субъединицей

рецептора к человеческому ИЛ-5 (ИЛ-5R α). Рецептор к ИЛ-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Отсутствие фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает процесс связывания с Fc γ RIII-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как ILC1 (NK), что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Эффективность бенрализумаба в лечении тяжелой эозинофильной БА была продемонстрирована в нескольких исследованиях III фазы. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов в крови ≥ 300 /мкл, участвовавших в исследованиях SIROCCO и CALIMA (популяция основного анализа) и использовавших высокие дозы ингаляционных ГКС, при введении бенрализумаба в дозе 30 мг один раз в 8 нед наблюдалось статистически значимое существенное снижение частоты обострений БА за год по сравнению с плацебо (в SIROCCO снижение на 51%; $p < 0,001$, в CALIMA снижение на 28%; $p \leq 0,019$). Кроме того, терапия бенрализумабом также способствовала улучшению функции легких и уменьшению проявлений БА [91, 92]. К сожалению, отдельных исследований, посвященных изучению эффективности бенрализумаба у пациентов с ПРС, не проводилось.

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с ИЛ-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, что приводит к снижению концентрации многих маркеров воспаления 2-го типа и предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей и эозинофильное воспаление в легких. В исследовании эффективности и безопасности дупилумаба приняли участие 1902 пациента со среднетяжелой и тяжелой БА, независимо от исходного уровня эозинофилов крови, FeNO и общего IgE, преимущественно с положительным atopическим статусом (более 80% пациентов) [93]. В целом в исследованиях прослеживается отчетливая связь между активностью двух, вероятно, ключевых для прогнозирования эффективности дупилумаба биомаркеров воспаления 2-го типа (уровень FeNO и число эозинофилов крови на начало лечения) и выраженностью влияния на ключевые характеристики заболевания. Так, в подгруппе с более высоким уровнем FeNO (≥ 50 ppb) продемонстрировано более выраженное снижение риска обострений (на 69–70% в сравнении с плацебо), аналогично, как и в подгруппе с более высоким исходным уровнем эозинофилов крови (≥ 300 /мкл), отмечено снижение риска обострений на 66–67% в сравнении с плацебо [93].

В 2019 г. Bachert и соавт. опубликовали данные двух многонациональных, многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований – LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52 [94], в которых оценивалась эффективность дупилумаба в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии у взрослых пациентов с тяжелой формой ПРС. Почти все пациенты (97%) в SINUS-24 и SINUS-52 до включения в исследование получали системные ГКС и перенесли хирургические вмешательства в анамнезе. Согласно данным эндоскопического осмотра, на фоне терапии дупилумабом значительно уменьшились размеры полипов, что также положительным образом отразилось на сино-назальных симптомах (уменьшились заложенность носа и ринорея), сократило использование системных ГКС и долю пациентов, которым потребовалось проведение повторных полисинусотомий [94].

Заключение

Обследование, лечение и динамическое наблюдение пациентов с НПВП-индуцированными РЗ должно проводиться параллельно врачами нескольких специальностей: оториноларингологами, пульмонологами и аллергологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии таких пациентов. Выбор того или иного метода лечения БА и ПРС должен соответствовать общепринятым рекомендациям, учитывая особенности патогенеза НПВП-индуцированных РЗ и преобладающий эозинофильный тип воспаления. Дальнейшие клинические исследования моноклональных антител с комплексной оценкой воздействия на все симптомы у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ позволят в будущем более обоснованно подходить к выбору иммунобиологического препарата. С учетом эозинофильного типа воспаления БА и ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ наиболее перспективным представляется применение моноклональных антител, оказывающих влияние на ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, которые активно участвуют в регуляции, дифференцировке и пролиферации эозинофилов и развитии фиброза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwaru K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): current understanding of AERD // *Allergol Int*. 2019. Vol. 68. P. 289–295. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.001
2. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis // *Ann Intern Med*. 1968. Vol. 68. N 5. P. 975–983. doi: 10.7326/0003-4819-68-5-975
3. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients // *Br Med J*. 1975. Vol. 1. N 5949. P. 67–69. doi: 10.1136/bmj.1.5949.67
4. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic

- patients: a meta-analysis of the literature // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. N 3. P. 676–681. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
5. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma // *Eur Respir J*. 2000. Vol. 16. P. 432–436. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x
 6. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. 2013. Vol. 68. N 3. P. 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
 7. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice // *BMJ*. 2004. Vol. 328. N 7437. P. 434. doi: 10.1136/bmj.328.7437.434
 8. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA²LEN) // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N 11. P. 1603–1611. doi: 10.1111/all.12941
 9. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. Prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patient // *Thorax*. 2002. Vol. 57. N 7. P. 569–574. doi: 10.1136/thorax.57.7.569
 10. Nabavi M, Esmailzadeh H, Arshi S. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors // *Am J Rhinol Allergy*. 2014. Vol. 28. N 3. P. 239–243. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4034
 11. Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always “adult-onset” // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4. P. 756–758. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.016
 12. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirinintolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E₄ (LTE₄) and prostaglandin D₂ (PGD₂) metabolites // *Allergol Int*. 2012. Vol. 61. P. 393–403. doi: 2332/allergolint.11-RA-0403
 13. Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, Abadoğlu O, Dursun B, Mungan D. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance // *J Asthma*. 2005. Vol. 42. P. 127–131. doi: 10.1081/jas-51326
 14. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. P. 245–252. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031
 15. Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGD₂ concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129. P. 557e9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.019
 16. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirinintolerant asthma // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32. P. 1484e90. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01507.x
 17. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D₂ generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. P. 1566e76. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
 18. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period // *J Allergy Clin Immunol*. 1982. Vol. 69. P. 11e9. doi: 10.1016/0091-6749(82)90081-1
 19. Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127. P. 1141–1147. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1108
 20. Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, et al. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A₄ are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41. N 12. P. 1711–1718. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x
 21. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, Mullol J. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Vol. 162. P. 291–296. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9808048
 22. Cahill KN, Raby BA, Zhou X, Guo F, Thibault D, Baccarelli A, et al. Impaired E prostanoic acid expression and resistance to prostaglandin E₂ in nasal polyp fibroblasts from subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016. Vol. 54. P. 34–40. doi: 10.1165/rcmb.2014-0486OC
 23. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes // *Blood*. 2012. Vol. 119. P. 3790e8. doi: 10.1182/blood-2011-10-384826
 24. Mitsui C, Kajiura K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. P. 400e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.041
 25. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells // *Nature*. 2015. Vol. 517. P. 293–301. doi: 10.1038/nature14189
 26. Doherty TA, Broid DH. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141. P. 1587–1589. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.034
 27. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma // *Nat Immunol*. 2015. Vol. 16. N 1. P. 45–56. doi: 10.1038/ni.3049
 28. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation // *Cell*. 2010. Vol. 140. N 6. P. 777–783. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.004
 29. Hams E, Bermingham ER, Fallon PG. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis // *Front Immunol*. 2015. Vol. 6. P. 597. doi: 10.3389/fimmu.2015.00597
 30. Таширева Л.А., Завгородская К.О., Перельмутер В.М. Роль лимфоидных клеток врожденного иммунитета в течении опухолевой болезни // *Цитология*. 2016. Т. 58. № 12. С. 901-907.
 31. Liu T, De Los Santos FG, Ding L, Wu Z, Phan SH. Amphiregulin promotes fibroblast activation in pulmonary fibrosis // *FASEB J*. 2016. Vol. 30. N S1. P. 50.6–50.6. doi: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.50.6
 32. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // *Eur Respir J*. 2017. Vol. 49. N 5. P. 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
 33. Von Moltke J, O’Leary CE, Barrett NA, Kanaoka Y, Frank Austen K, Locksley RM. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s // *J Exp Med*. 2017. Vol. 214. N 1. P. 27–37. doi: 10.1084/jem.20161274
 34. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells // *J Exp Med*. 2007. Vol. 204. P. 253–258. doi: 10.1084/jem.20062211
 35. Zhou W, Toki S, Zhang J, Goleniewska K, Newcomb DC, Cephus JY, et al. Prostaglandin I₂ signaling and inhibition of group 2 innate lymphoid cell responses // *Am J Respir Crit*

- Care Med.* 2016. Vol. 193. P. 31–42. doi: 10.1164/rccm.201410-1793OC
36. Kloze CS, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity // *Cell Research.* 2020. Vol. 30. P. 475–491. doi: 10.1038/s41422-020-0323-8
 37. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Haneda T, Mizutani H, Yoshimoto T, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013. Vol. 110. P. 13921–13926. doi: 10.1073/pnas.1307321110
 38. Almeida I, Silva SV, Fonseca AR, Silva I, Vasconcelos C, Lima M. T and NK cell phenotypic abnormalities in systemic sclerosis: a cohort study and a comprehensive literature review // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015. Vol. 49. P. 347–369. doi: 10.1007/s12016-015-8505-8
 39. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, Alvarez CE, Ilan Y, Bishara T, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC // *J Hepatol.* 2006. Vol. 45. P. 60–71. doi: 10.1016/j.jhep.2005.12.025
 40. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Peter JS, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 132. P. 336–341. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.052
 41. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118. P. 1033–1039. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.003
 42. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. Vol. 164. P. 744–748. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026
 43. Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014. Vol. 113. P. 19–24. doi: 10.1016/j.ana.2014.04.011
 44. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 116. P. 970–975. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.035
 45. Abraham B, Barreiro E, Anto JM, Bel EH. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma // *Eur Respir J.* 2003. Vol. 22. P. 470–477. doi: 10.1183/09031936.03.00261903
 46. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma // *Eur Respir J.* 2002. Vol. 19. N 5. P. 846–852. doi: 10.1183/09031936.02.00241502
 47. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe // *Allergy.* 2012. Vol. 67. P. 91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
 48. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management // *J Allergy Clin Immunol.* 2003. Vol. 111. P. 913–921. doi: 10.1067/mai.2003.1487
 49. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis // *J Allergy Clin Immunol.* 1995. Vol. 96. P. 537–544. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70298-9
 50. Toros SZ, Bolukbasi S, Naiboglu B, Er B, Akkaynak C, Noshari H, Egeli E. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007. Vol. 264. P. 1003–1008. doi: 10.1007/s00405-007-0301-5
 51. Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, et al. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness // *Am J Rhinol.* 2007. Vol. 21. P. 19–26. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2979
 52. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis // *Am J Rhinol.* 2007. Vol. 21. P. 84–88. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2978
 53. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, El Hasnaoui A. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life // *J Laryngol Otol.* 2005. Vol. 119. N 7. P. 543–549. doi: 10.1258/0022215054352108
 54. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, In Kim Y, Cho SH. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015. Vol. 124. N 8. P. 663–670. doi: 10.1177/0003489415576181
 55. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123. P. 406–410. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.048
 56. O'Sullivan S, Dahlen B, Dahlen SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D₂ metabolite 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F₂ after aspirin challenge support mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction // *J Allergy Clin Immunol.* 1996. Vol. 98. P. 421–432. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70167-7
 57. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey // *Allergy Asthma Proc.* 2003. Vol. 24. P. 437–442.
 58. Kowalski LM, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and Management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper // *Allergy.* 2019. Vol. 74. N 1. P. 28–39. doi: 10.1111/all.13599
 59. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA²LEN/HANNA* // *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 818–829. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x
 60. Российское респираторное общество. Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [интернет]. 2019. Дата обращения: 15.08.2020. Доступ по ссылке: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html
 61. Obase Y, Shimoda T, Tomari SY, Mitsuta K, Kawano T, Matsuse H, Kohno S. Effects of pranlukast on chemical mediators in induced sputum on provocation tests in atopic and aspirin-intolerant asthmatic patients // *Chest.* 2002. Vol. 121. P. 143–150. doi: 10.1378/chest.121.1.143
 62. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions // *Clin Exp Allergy.* 2002. Vol. 32. P. 1491–1496. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01501.x
 63. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity // *Am J Rhinol Allergy.* 2012. Vol. 26. P. 110–116. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3741

64. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128. N 4. P. 693–707. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.004
65. Khalmuratova R, Park JW, Shin HW. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis // *Immune Netw*. 2017. Vol. 17. P. 60. doi: 10.4110/in.2017.17.1.60
66. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013. Vol. 33. P. 163–176. doi: 10.1016/j.iac.2012.11.002
67. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges // *J Allergy Clin Immunol*. 1980. Vol. 66. P. 82–88. doi: 10.1016/0091-6749(80)90143-8
68. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013. Vol. 33. P. 211–222. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.013
69. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354. P. 2689–2695. doi: 10.1056/NEJMct055184
70. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. Vol. 170. N 6. P. 583–593. doi: 10.1164/rccm.200312-1651OC
71. Busse W, Corren J, Lanier BQ. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 108. P. 184–190. doi: 10.1067/mai.2001.117880
72. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review // *Chest*. 2011. Vol. 139. P. 28–35. doi: 10.1378/chest.10-1194
73. Deschildre A, Marguet C, Salleron J. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey // *Eur Respir J*. 2013. Vol. 42. P. 1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812
74. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: the ‘realworld’ effectiveness of omalizumab in allergic asthma // *Respir Med*. 2013. Vol. 107. P. 1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
75. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 110. N 5. P. 386–393. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.024
76. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. N 1. P. 110–116. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047
77. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360. P. 985–993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
78. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 200. N 10. P. 1308–1312. doi: 10.1164/rccm.201903-0599LE
79. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
80. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
81. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study // *Clin Ther*. 2016. Vol. 38. N 9. P. 2058–2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010
82. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX Study // *Clin Ther*. 2019. Vol. 41. N 10. P. 2041–2056. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007
83. Albers FC, Licskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma // *Respir Med*. 2019. Vol. 159. P. 105806. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105806
84. Albers FC, Papi A, Taillé C. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA // *Respir Res*. 2019. Vol. 20. N 1. P. 169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7
85. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 9. P. 1716–1726. doi: 10.1111/all.13850
86. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128. N 5. P. 989–995. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056
87. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebocontrolled study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 184. N 10. P. 1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC
88. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3. N 5. P. 355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
89. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts // *Chest*. 2016. Vol. 150. N 4. P. 799–810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018
90. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study // *Chest*. 2016. Vol. 150. N 4. P. 789–798. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032
91. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
92. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor

α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 2128–2141.

doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8

93. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoal804092

94. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials // *Lancet*. 2019. P. 1–13. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

REFERENCES

- Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019;68:289–295. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.001
- Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975–983. doi: 10.7326/0003-4819-68-5-975
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J*. 1975;1(5949):67–69. doi: 10.1136/bmj.1.5949.67
- Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):676–681. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:432–436. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(3):1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
- Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004;328(7437):434. doi: 10.1136/bmj.328.7437.434
- Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA³LEN). *Allergy*. 2016;71(11):1603–1611. doi: 10.1111/all.12941
- Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. Prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patient. *Thorax*. 2002;57(7):569–574. doi: 10.1136/thorax.57.7.569
- Nabavi M, Esmailzadeh H, Arshi S. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(3):239–243. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4034
- Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Aboonia JP, Spergel JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always “adult-onset”. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:756–758. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.016
- Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirinintolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E4 (LTE4) and prostaglandin D₂ (PGD₂) metabolites. *Allergol Int*. 2012;61:393–403. doi: 2332/allergolint.11-RA-0403
- Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, Abadoğlu O, Dursun B, Mungan D. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma*. 2005;42:127–131. doi: 10.1081/jas-51326
- Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:245–252. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031
- Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGD₂ concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:557e9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.019
- Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirinintolerant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1484e90. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01507.x
- Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D₂ generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1566e76. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
- Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:11e9. doi: 10.1016/0091-6749(82)90081-1
- Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1141–1147. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1108
- Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, et al. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1711–1718. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x
- Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, Mullol J. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;162:291–296. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9808048
- Cahill KN, Raby BA, Zhou X, Guo F, Thibault D, Baccarelli A, et al. Impaired E prostanoic acid 2 expression and resistance to prostaglandin E2 in nasal polyp fibroblasts from subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54:34–40. doi: 10.1165/rccb.2014-0486OC
- Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood*. 2012;119:3790e8. doi: 10.1182/blood-2011-10-384826
- Mitsui C, Kajiwara K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:400e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.041
- Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*. 2015;517:293–301. doi: 10.1038/nature14189
- Doherty TA, Broid DH. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1587–1589. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.034
- Lambrech B, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45–56. doi: 10.1038/ni.3049

28. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010;140(6):777–783. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.004
29. Hams E, Birmingham ER, Fallon PG. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis. *Front Immunol*. 2015;6:597. doi: 10.3389/fimmu.2015.00597
30. Tashireva LA, Zavorodskaya KO, Perelmutter VM. Role of innate lymphoid cells during cancer. *Cytology*. 2016;58(12):901–907 (In Russ.).
31. Liu T, De Los Santos FG, Ding L, Wu Z, Phan SH. Amphiregulin promotes fibroblast activation in pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2016;30(S1):50.6–50.6. doi: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.50.6
32. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
33. Von Moltke J, O’Leary CE, Barrett NA, Kanaoka Y, Frank Austen K, Locksley RM. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J Exp Biol*. 2017;214(1):27–37. doi: 10.1084/jem.20161274
34. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med*. 2007;204:253–258. doi: 10.1084/jem.20062211
35. Zhou W, Toki S, Zhang J, Goleniewska K, Newcomb DC, Cephus JY, et al. Prostaglandin I2 signaling and inhibition of group 2 innate lymphoid cell responses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:31–42. doi: 10.1164/rccm.201410-1793OC
36. Kloze CS, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Research*. 2020;30:475–491. doi: 10.1038/s41422-020-0323-8
37. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Haneda T, Mizutani H, Yoshimoto T, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:13921–13926. doi: 10.1073/pnas.1307321110
38. Almeida I, Silva SV, Fonseca AR, Silva I, Vasconcelos C, Lima M. T and NK cell phenotypic abnormalities in systemic sclerosis: a cohort study and a comprehensive literature review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:347–369. doi: 1007/s12016-015-8505-8
39. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, Alvarez CE, Ilan Y, Bishara T, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol*. 2006;45:60–71. doi: 10.1016/j.jhep.2005.12.025
40. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Peter JS, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:336–341. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.052
41. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1033–1039. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.003
42. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:744–748. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026
43. Tran TN, Khattry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:19–24. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.011
44. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleeker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:970–975. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.035
45. Abraham B, Barreiro E, Anto JM, Bel EH. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470–477. doi: 10.1183/09031936.03.00261903
46. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(5):846–852. doi: 10.1183/09031936.02.00241502
47. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
48. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:913–921. doi: 10.1067/mai.2003.1487
49. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:537–544. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70298-9
50. Toros SZ, Bolukbasi S, Naiboglu B, Er B, Akkaynak C, Noshari H, Egeli E. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:1003–1008. doi: 10.1007/s00405-007-0301-5
51. Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, et al. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *Am J Rhinol*. 2007;21:19–26. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2979
52. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21:84–88. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2978
53. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, El Hasnaoui A. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. *J Laryngol Otol*. 2005;119(7):543–549. doi: 10.1258/0022215054352108
54. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, In Kim Y, Cho SH. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(8):663–670. doi: 10.1177/0003489415576181
55. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:406–410. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.048
56. O’Sullivan S, Dahlen B, Dahlen SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D2 metabolite 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F₂ after aspirin challenge support mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:421–432. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70167-7
57. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:437–442.
58. Kowalski LM, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and Management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28–39. doi: 10.1111/all.13599
59. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-in-

- flammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA²LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66:818–829. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x
60. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Rossiiskaya Assotsiatsiya Allergologov i Klinicheskikh Immunologov. Soyuz pediatrov Rossii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronhial'noi astmy. 2019 [cited 2020 Aug 15]. Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html (In Russ.).
 61. Obase Y, Shimoda T, Tomari SY, Mitsuta K, Kawano T, Matsuse H, Kohno S. Effects of pranlukast on chemical mediators in induced sputum on provocation tests in atopic and aspirin-intolerant asthmatic patients. *Chest*. 2002;121:143–150. doi: 10.1378/chest.121.1.143
 62. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1491–1496. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01501.x
 63. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:110–116. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3741
 64. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):693–707. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.004
 65. Khalmuratova R, Park JW, Shin HW. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw*. 2017;17:60. doi: 10.4110/in.2017.17.1.60
 66. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:163–176. doi: 10.1016/j.iac.2012.11.002
 67. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:82–88. doi: 10.1016/0091-6749(80)90143-8
 68. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:211–222. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.013
 69. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:2689–2695. doi: 10.1056/NEJMct055184
 70. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583–593. doi: 10.1164/rccm.200312-1651OC
 71. Busse W, Corren J, Lanier BQ. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184–190. doi: 10.1067/mai.2001.117880
 72. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139:28–35. doi: 10.1378/chest.10-1194
 73. Deschildre A, Marguet C, Salleron J. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42:1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812
 74. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpErience registry: the 'realworld' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107:1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
 75. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(5):386–393. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.024
 76. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110–116. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047
 77. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:985–993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
 78. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1308–1312. doi: 10.1164/rccm.201903-0599LE
 79. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
 80. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
 81. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058–2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010
 82. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX Study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2041–2056. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007
 83. Albers FC, Liciskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med*. 2019;159:105806. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105806
 84. Albers FC, Papi A, Taillé C. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019;20(1):169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7
 85. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019;74(9):1716–1726. doi: 10.1111/all.13850
 86. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattarct T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):989–995. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056
 87. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC
 88. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
 89. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016;150(4):799–810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018
 90. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma

- with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016;150(4):789–798. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032
91. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
92. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
93. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
94. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;1–13. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

Информация об авторах / Information about the authors

Павлова Ксения Сергеевна, старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: ksenimedical@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна, аспирант отделения бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Курбачёва Оксана Михайловна, зав. отделением бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Ksenia S. Pavlova, Senior Research Assistant of Bronchial Asthma, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: ksenimedical@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

Miramgul E. Dyneva, post-graduate student, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Oksana M. Kurbacheva, Head of the Asthma department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – К.С. Павлова, М.Е. Дынева; сбор и обработка материала – М.Е. Дынева, К.С. Павлова; написание текста – К.С. Павлова, М.Е. Дынева; редактирование – О.М. Курбачёва.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

K.S. Pavlova, M.E. Dyneva conceptualized and designed the study; M.E. Dyneva, K.S. Pavlova contributed to data collection, interpreted the results; O.M. Kurbacheva edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1390>

T2 астма и T2-ассоциированные заболевания: единый подход к биологической терапии

© **Н.М. Ненашева**

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Москва, Российская Федерация

Настоящая статья посвящена основным характеристикам тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и ее гетерогенности, в частности охарактеризована T2 астма и представлена роль основных цитокинов, формирующих T2-воспаление. Основной акцент сделан на роли интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-13 в патогенезе БА и других T2-ассоциированных заболеваний как ключевых цитокинов в запуске и поддержании T2-воспаления. Представлены результаты экспериментальных исследований, доказывающих, что активация ИЛ-4/ИЛ-13 может вызывать выраженную гиперреактивность гладких мышц дыхательных путей человека, и сочетанная блокада активности этих цитокинов человеческим моноклональным антителом, нацеленным на общую α -субъединицу рецептора ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумаба обуславливает клиническую эффективность не только в отношении обострений и контроля симптомов БА, но и улучшения функции легких и уменьшения бронхиальной гиперреактивности. При взаимодействии T-лимфоцитов хелперов 2-го типа (Th2) и антиген-презентирующих клеток высвобождаются одновременно ИЛ-4 и ИЛ-13, поэтому блокирование ИЛ-4R α более эффективно, чем блокада каждого из лигандов по отдельности, что объясняет высокую эффективность дупилумаба не только при T2 астме, но и других T2-ассоциированных заболеваниях: atopическом дерматите и хроническом полипозном риносинусите. Помимо астмы и atopического дерматита недавно зарегистрировано новое показание для дупилумаба — хронический полипозный риносинусит.

Согласно рекомендациям Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСI) по биологической терапии ТБА 2020, дупилумаб рекомендуется в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой T2 астмой, включая астму аллергического и эозинофильного фенотипа, а также сочетанную (когда присутствуют признаки того и другого фенотипа) и гормонозависимую. При этом отмечена хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: T2 астма, тяжелая астма, T2-ассоциированные заболевания, интерлейкины-4 и -13, биологическая терапия, дупилумаб

Для цитирования: Ненашева Н.М. T2 астма и T2-ассоциированные заболевания: единый подход к биологической терапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 34–49.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1390>

T2 asthma and T2-associated diseases: a consolidated approach to biological therapy

© **N.M. Nenasheva**

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: This article is dedicated to the main characteristics of severe bronchial asthma (SBA) and its heterogeneity. In particular, it describes T2 asthma and the role of the main cytokines involved in T2 inflammation. It focuses on the role of IL-4 and IL-13 in the pathogenesis of asthma and other T2-associated diseases, as key cytokines in the initiation and maintenance of T2 inflammation. The article presents the results of experimental studies proving that the activation of IL-4/IL-13 can cause significant hyperresponsiveness of the human airway smooth muscles and the combined blockade of the activity of these cytokines using a human monoclonal antibody against the common IL-4/13 receptor α -subunit-

Для корреспонденции

Ненашева Наталья Михайловна,
Российская Федерация, 125993, г. Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

For correspondence

Natalia M. Nenasheva,
2/1 bld. 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 125993,
Russian Federation.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Статья поступила 22.05.2020 г.
Received: 22.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

dupilumab-determines the clinical efficacy not only in relation to exacerbations and control of asthma symptoms, but also an improvement of the lung function and a reduction in bronchial hyperresponsiveness. When type 2 helper cells (Th2) interact with antigen-presenting cells, IL-4 and IL-13 are simultaneously released, therefore, blocking IL-4R α is more effective than blocking each of the ligands separately, which explains the high efficacy of dupilumab not only in T2 asthma, but also other T2-associated diseases: atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. In addition to asthma and atopic dermatitis, a new indication for dupilumab, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, has recently been approved. **CONCLUSION:** According to the recommendations of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) for the biological therapy of SBA 2020, dupilumab is recommended as an add-on maintenance therapy in adults and children aged 12–17 years old with uncontrolled severe T2 asthma, including asthma with the allergic and eosinophilic phenotype, as well as mixed (when there are signs of both phenotypes) and steroid-dependent asthma. At the same time, dupilumab is well tolerated.

Keywords: T2 asthma, severe asthma, T2-associated diseases, interleukins 4 and 13, biological therapy, dupilumab

For citation: Nenasheva N.M. T2 asthma and T2-associated diseases: a consolidated approach to biological therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):34–49. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1390>

Современная терапия биологическими препаратами или малыми молекулами, направленными на определенные медиаторы или воспалительные пути, является перспективным направлением лечения тяжелых аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, атопический дерматит, хронический полипозный риносинусит, хроническую крапивницу. Патогенез аллергических заболеваний представляет собой сложный и все еще до конца неизвестный механизм, включающий участие генетических факторов, клеток врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальных барьеров, цитокинов и хемокинов, нейромедиаторов и многих других клеточных и медиаторных элементов, формирующих разные фенотипы и эндотипы болезни. Эти фенотипы и эндотипы постоянно модулируются и могут изменяться под влиянием внешних и внутренних факторов, таких как эпигенетические факторы, экспосом, микробиом [1]. В этой связи возникают вопросы о возможности справиться с избыточностью того или иного воспалительного пути с помощью блокады одного цитокина или одного рецептора, а также выбора этого ключевого рецептора/цитокина. По-прежнему актуальна проблема выбора пациентов с тяжелой астмой, которые наиболее оптимально ответят на тот или иной биологический препарат, а также выбор биомаркеров и дополнительных критериев прогностической эффективности. Оценка эффективности терапии биологическими препаратами в отношении различных исходов астмы может служить ориентиром выбора той или иной биологической молекулы. Некоторые из этих вопросов обсуждаются в данной статье.

T2-ассоциированные заболевания

T2 астма, T2-воспаление, T2-ассоциированные болезни – термины, недавно вошедшие в обиход врачей-специалистов: аллергологов-иммунологов, пульмонологов, дерматовенерологов и оторинола-

рингологов, происхождение которых обусловлено недавними достижениями нашего понимания механизмов астмы и некоторых связанных с ней заболеваний (аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит, атопический дерматит), как сложных гетерогенных заболеваний с различными, но взаимосвязанными иммуновоспалительными путями, постоянно модифицируемыми под влиянием множества внешних и внутренних факторов [2–6]. Тяжелая астма составляет небольшую пропорцию (3–10%) всех случаев бронхиальной астмы (БА) и, как и вся БА, является гетерогенной. Характеристики разных фенотипов тяжелой БА включают клинические симптомы, функциональные показатели, морфологические и воспалительные показатели, характеристики, связанные с микробиомом, но они не всегда отражают лежащий в основе патогенетический механизм, который лучше всего характеризуют эндотипы. Согласно определению Anderson [2], эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип – это молекулярная основа фенотипов. Для изучения молекулярных эндотипов БА исследовали экспрессию генов основных суррогатных маркеров интерлейкина (ИЛ)-13/ИЛ-4 цитокинов Th2-воспаления (CLCA1, периостин и серпин В2) эпителиальными клетками слизистой бронхов, которые получали с помощью бронхоскопии и биопсии слизистой бронхов «наивных», то есть не получающих противовоспалительной антиастматической терапии, больных легкой и среднетяжелой БА и здоровых людей (контрольная группа) [7, 8]. Как показало данное исследование, около половины больных БА имели высокий уровень экспрессии этих генов, тогда как остальные – тот же, что и здоровые субъекты. Дальнейшее исследование генов ИЛ-13 и ИЛ-5

с использованием количественной полимеразной цепной реакции подтвердило гипотезу, что популяция больных БА гетерогенна: часть имеет высокую степень Th2-воспаления в слизистой, тогда как другие – низкую выраженность Th2-воспаления. Помимо Th2-лимфоцитов в формировании эозинофильного воспаления при БА принимают участие недавно открытые клетки врожденного иммунитета – ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), которые, как и Th2-лимфоциты, в избыточном количестве генерируют цитокины T2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (T2-воспаление), которое соответственно лежит в основе T2 астмы [9].

Основные иммуновоспалительные механизмы тяжелой БА (ТБА) включают эндотипы с высоким T2-воспалением (T2 астма), низким T2-воспалением (неT2 астма) и смешанные, которые могут иметь общие генетические, эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики [3, 10–12].

По результатам исследований, большая часть больных ТБА (55–77%) относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей [13–15]. T2 астма ассоциируется с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом, характер воспаления при которой обусловлен повышенной экспрессией цитокинов 2-го типа (T2-цитокинов). К T2-цитокинам относятся ИЛ-4, -5 и -13. Это ключевые цитокины, играющие главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития T2-ассоциированных заболеваний: БА, аллергического ринита (АР),

атопического дерматита (АтД), хронического полипозного риносинусита (ХПРС), аспириин-индуцированного респираторного заболевания (АИРС), эозинофильного эзофагита, эозинофильной ХОБЛ [16–22]. При определении T2-эндотипа астмы следует обращать внимание на эозинофилию крови, тканевую эозинофилию, повышение уровня иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, наличие сопутствующих заболеваний со стороны носа и околоносовых пазух, АтД.

Ключевая и центральная роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе T2-ассоциированных заболеваний

Учитывая важную роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в регуляции T2-воспаления, за последние 20 лет исследовались различные таргетные молекулы, влияющие на этот путь, но ни одна из них не продемонстрировала значимой клинической эффективности. Однако результаты клинических исследований дупилумаба, человеческого рекомбинантного моноклонального антитела иммуноглобулина G4 (IgG4) к альфа-субъединице рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4Rα), которая является общей для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13, возродили уверенность, что ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в регуляции T2-воспаления (рис. 1). Интерлейкин-13 – ключевой цитокин, играющий важную роль в индукции воспаления и ремоделирования за счет стимуляции гиперсекреции слизи бокаловидными клетками, фиброза, изменений гладких мышц и развития гиперреактивности [23, 24]. Активация ИЛ-4 и, в меньшей степени, ИЛ-13 переключает продукцию иммуноглобулинов В-клетками в сторону увеличения продукции IgE и IgG4 у человека и IgG1 у мыши [25–27]. Оба цитокина (ИЛ-4 и

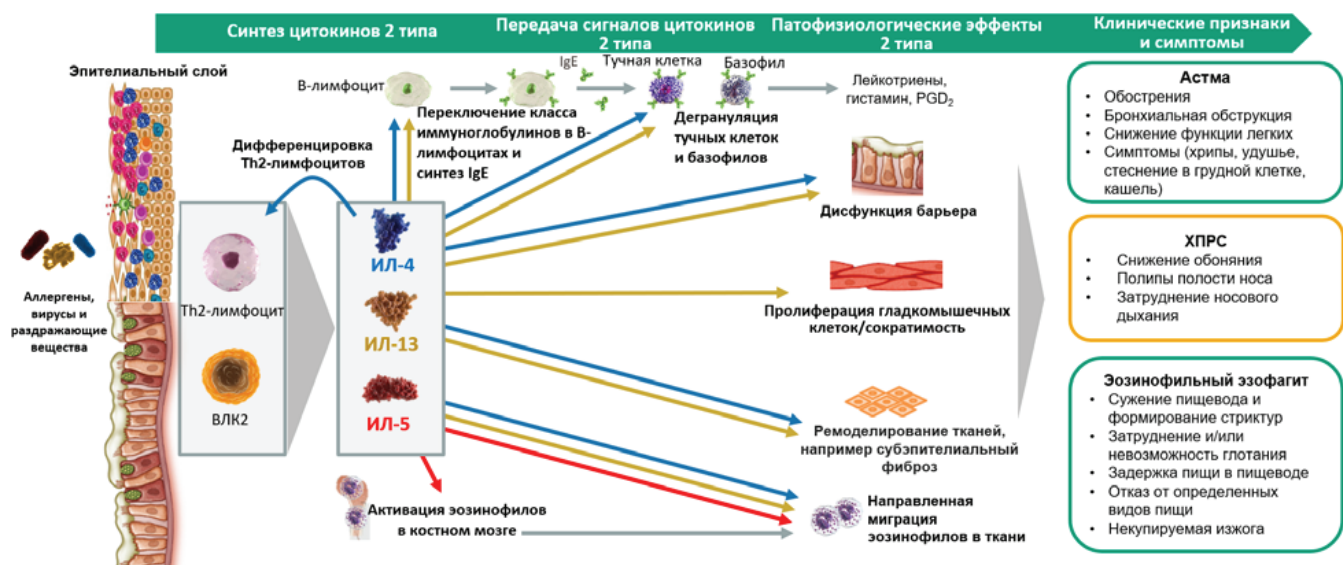


Рис. 1. ИЛ-4 и ИЛ-13 являются основными и центральными цитокинами 2-го типа, которые определяют патофизиологические механизмы развития T2-воспаления (адаптировано из [16])

ИЛ-13) способствуют миграции эозинофилов из кровотока в очаги воспаления за счет продукции различных факторов, включая ИЛ-5 и эотаксин, из Т-хелперов 2-го типа (Th2) и клеток эпителия [28]. Вследствие дублирующих функций ИЛ-4 и ИЛ-13 вклад каждого из этих цитокинов в реализацию Т2-иммунного ответа и Т2-воспаления изучен все еще недостаточно.

В этой связи в недавнем экспериментальном исследовании определяли роль и особенности взаимодействия ИЛ-4 и ИЛ-13 при развитии Т2-воспаления на мышинной модели с уточнением механизма действия дупилумаба [29]. Мышам интраназально вводили по 10 мкг ИЛ-4 или ИЛ-13 в течение 12 дней или по 50 мкг аллергена клещей домашней пыли (АКДП) 3 раза в неделю на протяжении 4 нед. Мыши, подвергавшиеся экспозиции к АКДП, были разделены на группы, которые либо не получали антитела (АТ), либо получали 2 раза в неделю 10 или 25 мг/кг АТ к ИЛ-4R α (дупилумаб), или АТ к ИЛ-4, или мышинные ИЛ-13R α 2-Fc, или соответствующие по изотипу контрольные АТ (человеческие IgG4 или мышинные IgG2 α). Антитела вводились за 3 дня до начала введения АКДП или в день введения АКДП в эксперименте FlexiVent (оборудование для оценки функции дыхания). Как показали результаты, оба цитокина, ИЛ-4 и ИЛ-13, способны индуцировать легочное воспаление. Интраназальное введение ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к развитию астмоподобного фенотипа у мышей. Инфильтрация легких иммунными клетками (CD45⁺), особенно CD4⁺ Т-клетками, возрастала при интраназальном введении ИЛ-4 и ИЛ-13, в то время как количество иммунных клеток, циркулирующих в кровотоке, не увеличивалось. Введение ИЛ-13 и, в меньшей степени, ИЛ-4 приводило к значимому снижению количества альвеолярных макрофагов в ткани легких, отражая нарушение эпителиального барьера. ИЛ-4 и ИЛ-13 также способствовали притоку в легочную ткань эозинофилов и нейтрофилов. Экспозиция с ИЛ-4 и ИЛ-13 приводила к увеличению продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-33, а также Т2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Экспрессия хемокинов, участвующих в мобилизации клеток воспаления, также увеличивалась под воздействием ИЛ-4 и ИЛ-13. ИЛ-13 и, в меньшей степени, ИЛ-4 способствовали развитию гиперплазии бокаловидных клеток [29]. Путем сравнения действия блокаторов каждого из цитокинов и двойного ингибирования было продемонстрировано, что блокада ИЛ-4 предотвращает активацию В-клеток, продукцию IgE, дифференцировку клеток врожденного иммунитета с экспрессией Fc ϵ RI, инфильтрацию тканей Т-клетками, в то время как блокада ИЛ-13 предотвращает гиперплазию бокаловидных клеток. Показано, что именно блокада ИЛ-4R α дупилумабом, но не ИЛ-4 и ИЛ-13 по отдельности необходима для предотвращения Th2-активации ан-

тиген-презентирующих клеток (АПК) *in vitro* и предотвращения легочной эозинофилии и продукции воспалительных цитокинов и хемокинов в легких *in vivo*. Кроме этого, двойная блокада ИЛ-4/ИЛ-13 уменьшает АКДП-индуцированную активацию В-клеток как в легких, так и в системном кровотоке, но приводит к уменьшению только тканевой эозинофилии, не влияя на эозинофилы, циркулирующие в крови. В ходе эксперимента у некоторых мышей наблюдалась тенденция к увеличению числа эозинофилов в легочной циркуляции, что согласуется с временным изменением числа эозинофилов в крови, наблюдаемым у некоторых пациентов [30, 31]. Важно отметить, что блокада ИЛ-4R α дупилумабом приводит к значимому уменьшению числа обострений БА и улучшению функции легких. Это означает, что эозинофилия крови не всегда коррелирует с эозинофилией тканей, и именно эозинофильная инфильтрация тканей определяет течение заболевания. Двойная блокада ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом предотвращает АКДП-индуцированное нарушение функции легких у мышей (рис. 2) [29].

Таким образом, в проведенных экспериментах было установлено, что дупилумаб с высокой аффинностью связывается с субъединицей ИЛ-4R α , препятствуя связыванию ИЛ-4 и ИЛ-13 с этим рецептором, что нарушает работу сигнальных путей указанных цитокинов, чем и объясняется клиническая эффективность препарата для лечения заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление [17, 18, 20, 22, 30, 31]. Так как при взаимодействии Th2 и АПК высвобождаются одновременно ИЛ-4 и ИЛ-13, блокирование ИЛ-4R α более эффективно, чем блокада каждого из этих лигандов по отдельности [29].

Роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в формировании бронхиальной гиперреактивности

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) — основная черта воспаления и клиническое проявление БА, именно на снижение воспаления и уменьшение БГР направлены все терапевтические стратегии при БА. Результаты клинических исследований и реальная практика демонстрируют, что биологические препараты, направленные на Т2-цитокины (ИЛ-5 или альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4/13 (ИЛ-4R α)), способствуют сокращению частоты обострений БА у больных с воспалением 2-го типа. Однако было неизвестно, влияют ли эти препараты на БГР. Недавно опубликованная статья проливает свет на этот вопрос [32]. Авторы исследования выполнили экспериментальную работу на изолированных дыхательных путях человека и опирались на гипотезу о том, что воспалительные медиаторы могут непосредственно влиять на реактивность гладкой мускулатуры дыхательных путей. С этой формой гиперреактивности в наибольшей степени

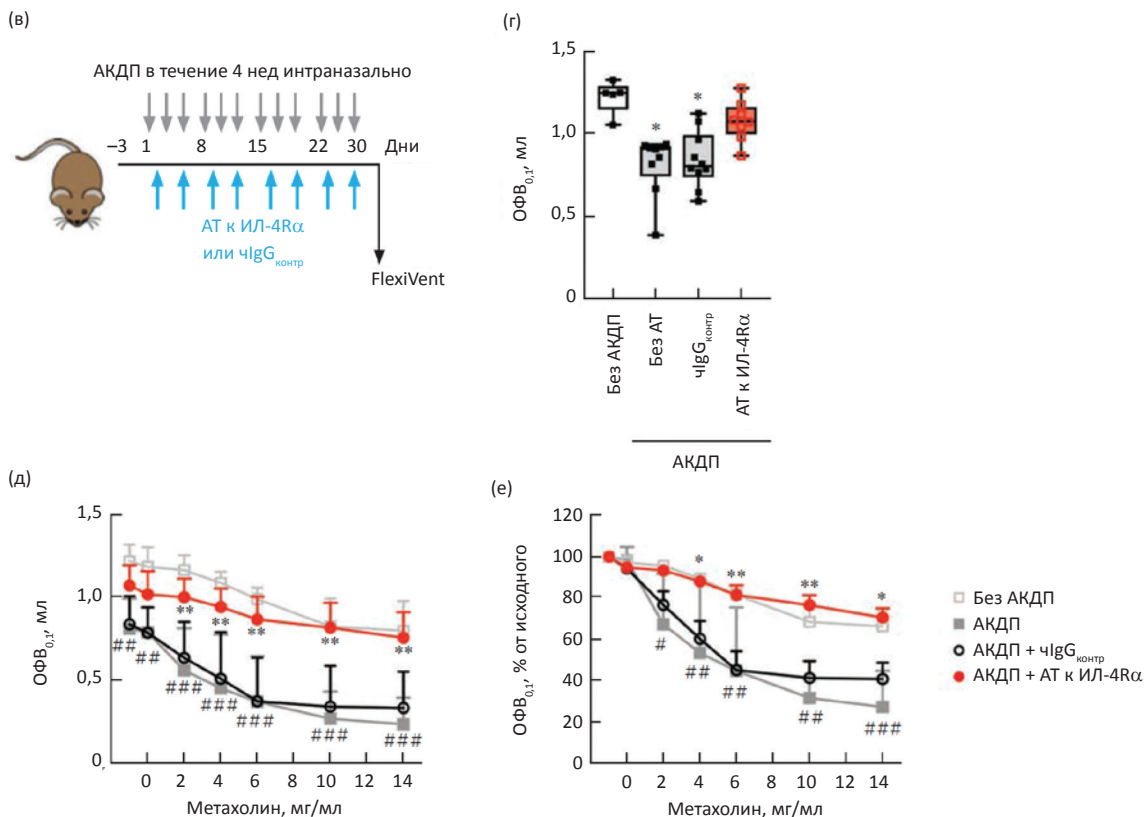


Рис. 2. Двойная блокада ИЛ-4/ИЛ-13 предотвращает АКДП-индуцированное нарушение функции легких (в – генетически модифицированные мыши подвергались воздействию АКДП или физиологического раствора в течение 4 нед. Две группы мышей, контактировавших с АКДП, в дальнейшем получили инъекции чIgG_{контр} или АТ к ИЛ-4Rα; г–е – через 72–100 ч после последней экспозиции к АКДП легочная функция и гиперреактивность дыхательных путей мышей оценивались при помощи методики форсированных осцилляций и форсированного выдоха с отрицательным давлением с использованием платформы FlexiVent. После регистрации исходных показателей (г) мыши через небулайзер получили возрастающие дозы метахолина, в течение 10 с каждую (0; 2; 4; 6; 10 и 14 мг/мл), после чего функциональные показатели вновь были измерены (д, е). Для каждой дозы метахолина OFV_{0.1} представлен в абсолютных значениях (д) и по отношению к исходному (е) (n≥5 мышей в группе); г – * p<0,01 по сравнению с мышами, не имевшими контакта с АКДП; д, е – # p<0,1; ## p<0,01; ### p<0,001 для мышей, не контактировавших с АКДП, по сравнению с мышами, контактировавшими с АКДП; * p<0,01; ** p<0,001 для АТ к ИЛ-4Rα по сравнению с группами, лечеными IgG_{контр} (другие значимые сравнения не представлены) (адаптировано из [29])

связан ИЛ-13, поскольку в исследованиях на мышах и кроликах было установлено, что ИЛ-13 усиливает бронхоконстрикцию у кроликов. Аналогичные эффекты выявлены для ИЛ-5, ИЛ-17А и ИЛ-4 в других моделях на животных.

Целью исследования было изучение влияния ИЛ-13, предположительно способного вызывать БГР, на функцию гладких мышц малых дыхательных путей человека и сравнение этих эффектов с влиянием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-17А в одних и тех же условиях. Для исследования сократительного ответа изолированных бронхов человека использовали метод культивирования органов (использовали легочную ткань, полученную при лобэктомии у 33 больных с различными новообразованиями легких (9 мужчин, 24 женщины; средний возраст 69 лет (44–82 года)), в котором изолированные дыхательные пути человека подвергались контролируемому воздействию воспалительных медиаторов [32]. В результате показано,

что добавление ИЛ-13 к культуре вызывало 2,4-кратное повышение бронхоконстрикторной мощности гистамина в сравнении с бронхами, обработанными контрольным раствором (pEC50 6,8±0,1 против 6,4±0,1; p<0,01). Интерлейкин-4, как и ИЛ-13, в 5,1 раза повышал способность гистамина вызывать сокращение мышц бронхов (pEC50 6,8±0,1 против 6,1±0,1; p<0,05) и мобилизацию внутриклеточного кальция. Напротив, культивирование с ИЛ-5 или ИЛ-17А не влияло на эти эффекты гистамина (pEC50 6,3±0,2 и 6,4±0,2) в сравнении с контрольным раствором (pEC50 6,2±0,1) и на гистамин-индуцированную мобилизацию внутриклеточного кальция [32]. Методом секвенирования РНК и анализом экспрессии с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени показано, что как ИЛ-4, так и ИЛ-13 индуцируют повышение экспрессии рецепторов к гистамину и лейкотриену D4 (LTД4). В следующей серии экспериментов изучалось влия-

ние дексаметазона и дупилумаба на эффекты ИЛ-13 в бронхах и гладкомышечных клетках дыхательных путей человека. Дексаметазон и селективный ингибитор STAT6 AS1517499 не влияли на эффекты, индуцированные ИЛ-13. Напротив, предварительная обработка ингибитором ИЛ-4R α дупилумабом существенно подавляла реакцию на ИЛ-4 и ИЛ-13 (рис. 3), что еще раз подтверждает тот факт, что наблюдаемые эффекты обусловлены активацией общих рецепторов для этих цитокинов [32]. Вероятно, эффекты глюкокортикостероидов (ГКС) могут быть связаны с их способностью подавлять продукцию провоспалительных медиаторов, тогда как эффекты цитокинов не поддаются влиянию ГКС.

Одновременное подавление дупилумабом эффектов ИЛ-13 и ИЛ-4 в клинических исследованиях приводило к существенному сокращению частоты обострений тяжелой БА, улучшению легочной функции, контролю БА и снижению потребности в пероральных ГКС у больных неконтролируемой БА и стероидозависимой БА [30, 31]. Дупилумаб

оказывает эффект независимо от присутствия ГКС, что было подтверждено в обсуждаемом исследовании, когда дексаметазон не влиял на БГР, индуцированную ИЛ-13 [32]. Изучение влияния ИЛ-5 и ИЛ-17A не продемонстрировало ни усиления сократительного ответа малых дыхательных путей, ни мобилизации внутриклеточного кальция, ни экспрессии рецепторов [32]. Отличие этих результатов от полученных ранее авторами настоящего исследования объясняют тем, что в своем исследовании использовали малые бронхи 8–13-й генерации, а в предыдущих исследованиях – бронхи 1–5-й генерации. Учитывая эффективность антител к ИЛ-5 в терапии БА, полученные данные подтверждают, что их влияние на обострения и другие исходы БА является результатом воздействия на эозинофилы, а не прямого воздействия на гладкие мышцы бронхов. Этим же можно объяснить небольшое влияние антител к ИЛ-5 на легочную функцию [32].

Таким образом, данное исследование показало, что активация ИЛ-4/ИЛ-13 может вызывать выра-

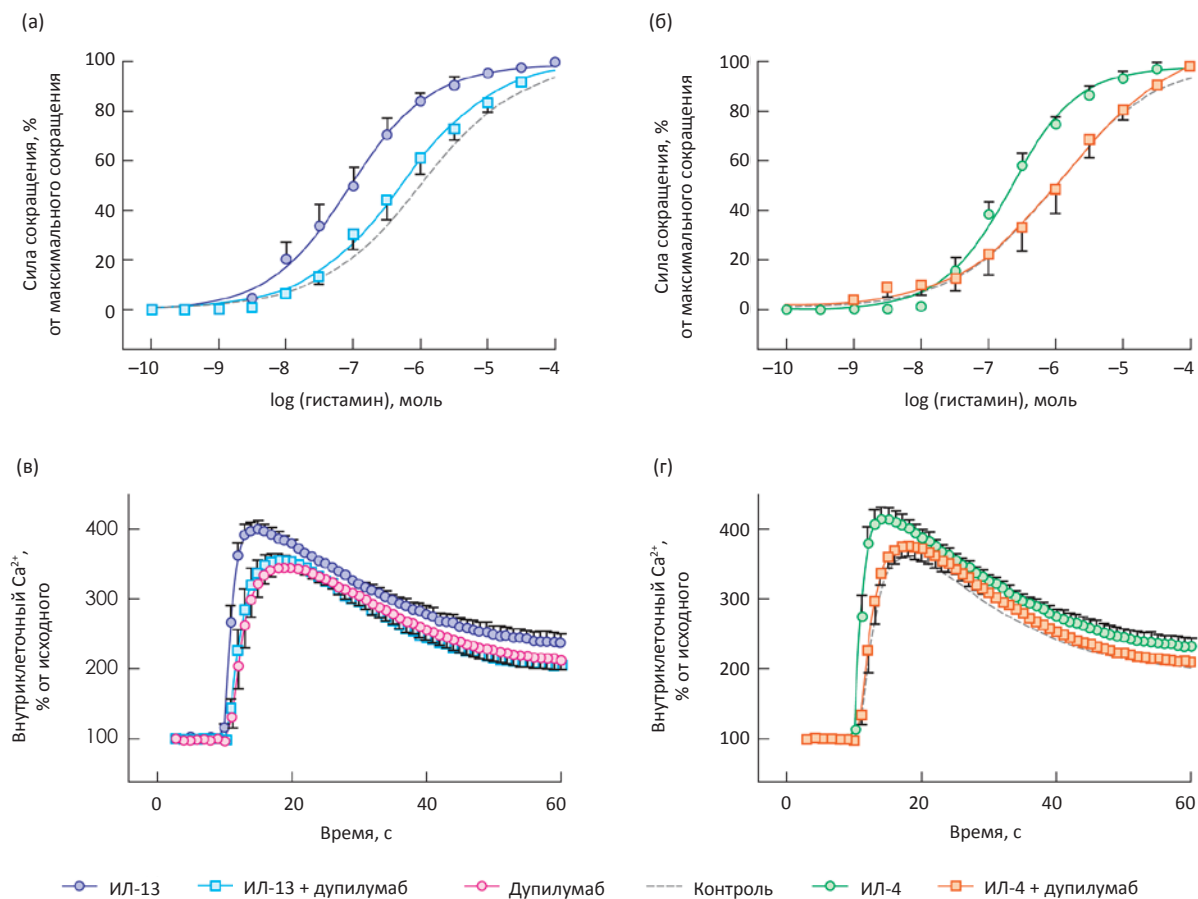


Рис. 3. Влияние дупилумаба на БГР, стимулированную ИЛ-13 и ИЛ-4. Кумулятивные кривые «концентрация-ответ» получены для гистамина в бронхиальных кольцах человека, обработанных в течение 2 дней ИЛ-13 (а) и ИЛ-4 (б) в присутствии или в отсутствие дупилумаба (1 мкмоль). Статистическое сравнение рЕС50 цитокина в обработанных дупилумабом бронхиальных кольцах человека и в бронхиальных сегментах, обработанных ИЛ-13 и ИЛ-4, проводили с помощью парного t-теста; а – $p < 0,01$; б – $p < 0,05$. Максимальная индукция внутриклеточного кальция гистамином в гладких мышцах дыхательных путей человека, обработанных в течение 24 ч ИЛ-13 (в) или ИЛ-4 (г) в присутствии или в отсутствие дупилумаба. Данные представлены как средняя \pm стандартная ошибка средней [32]

женную гиперреактивность гладких мышц дыхательных путей человека, что в свою очередь означает, что эти два цитокина вносят непосредственный вклад в развитие БГР, и сочетанная блокада активности этих цитокинов дупилумабом обуславливает клиническую эффективность не только в отношении обострений БА, но и улучшения функции легких и уменьшения БГР.

Механизм действия дупилумаба

Препарат дупилумаб представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов Т2-воспаления. Механизм действия дупилумаба, уже неоднократно упоминаемый выше, заключается в связывании препарата с ИЛ-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, таким образом, он блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками (рис. 4). Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих медиаторов воспаления 2-го типа, включая иммуноглобулин Е, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, тимусаактивирующий регуляторный хемокин (ТАРС)), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) – маркер воспаления в легких. Выше уже обсуждалось, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гипер-

плазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови [29, 32].

Эффективность и безопасность дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой

Для оценки эффективности и безопасности дупилумаба у пациентов с БА проведено три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых многоцентровых исследования в параллельных группах (DRI12544, QUEST и VENTURE) продолжительностью от 24 до 52 нед с участием 2888 пациентов (в возрасте 12 лет и старше). Во все три исследования пациенты были включены независимо от минимального исходного уровня эозинофилов или другого биомаркера воспаления 2-го типа (например, уровня FeNO или иммуноглобулина Е).

Базовое исследование эффективности дупилумаба 3-й фазы QUEST [30] было 52-недельным рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, включившим пациентов в возрасте ≥ 12 лет со среднетяжелой и тяжелой БА, не контролируемой ингаляционными ГКС (ИГКС) в средней или высокой дозе (флутиказона пропионатом ≥ 500 мкг/сут или его эквивалентом) в сочетании с одним или двумя дополнительными препаратами поддерживающей терапии – длительно действующими агонистами β_2 -адренорецепторов (ДДБА) или антагонистом рецепторов лейкотриена. Кроме того, все пациенты имели одно или больше обострений БА, потребовавших применения

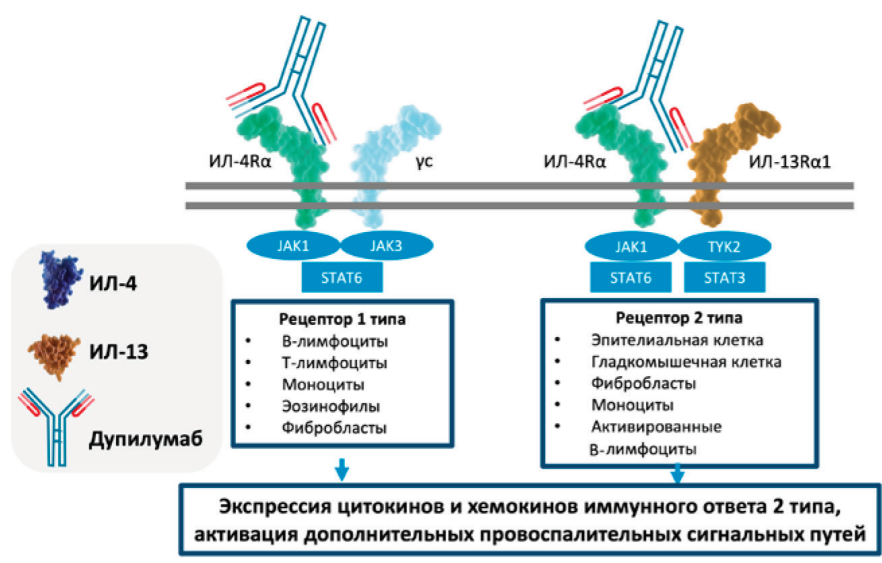


Рис. 4. Основной механизм действия дупилумаба. JAK1,2,3 – янус-киназы; TYK2 – тирозинкиназа; STAT – транскрипционные факторы) (адаптировано из [33])

системных ГКС или госпитализации/вызова скорой помощи в предыдущем году. Дупилумаб назначался в качестве дополнительной терапии в дозе 200 или 300 мг п/к 1 раз в две недели. Комбинированными первичными конечными точками исследования QUEST были годовая частота тяжелых обострений и абсолютное изменение $ОФВ_1$ через 12 нед по сравнению с исходным значением. Вторичными конечными точками исследования были эти же параметры у пациентов с числом эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл./мкл. В результате терапии дупилумабом достигнуто выраженное снижение частоты тяжелых обострений БА по сравнению с плацебо: на 48% у пациентов, получавших дозу 200 мг, и на 46% у получавших 300 мг (рис. 5). Анализ в зависимости

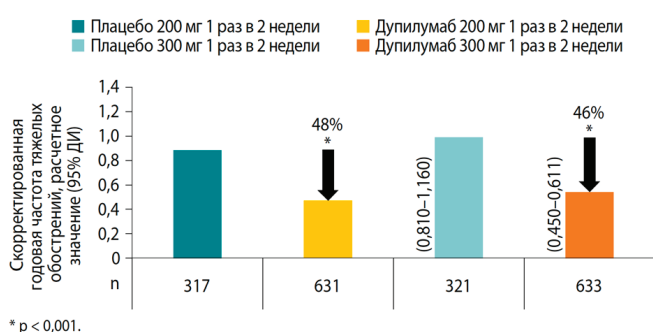


Рис. 5. Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмой (адаптировано из [30])

от выраженности эозинофилии крови пациентов показал, что более выраженное снижение годовой частоты тяжелых обострений наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл./мкл (66–67% снижение по сравнению с соответствующим плацебо) [30]. Дупилумаб вызывал быстрое улучшение функции легких, оцениваемой по предбронходилатационному $ОФВ_1$, различие между дупилумабом и соответствующим плацебо при первой оценке уже на 2-й неделе было статистически значимым ($p < 0,001$) для обеих доз препарата. Улучшение функции легких было стойким, статистически значимые различия между дупилумабом и плацебо определялись при всех оценках эффективности на протяжении 52-недельного периода лечения. Наиболее выраженное улучшение $ОФВ_1$ наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл./мкл (изменение по сравнению с плацебо составило 0,21 и 0,24 л для дупилумаба 200 мг 1 раз в 2 нед и 300 мг 1 раз в 2 нед соответственно; изменение по сравнению с исходным уровнем составило 0,43 и 0,47 л соответственно) [30]. У пациентов, получавших дупилумаб, отмечено улучшение контроля БА по ACQ-5.

Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость, частота нежелательных явлений была

сходной в группах плацебо и дупилумаба. Реакции в месте инъекции (преимущественно гиперемия, иногда с зудом) возникали чаще в группах дупилумаба, чем в группах плацебо [15 и 5% (200 мг 1 раз в 2 нед); 18 и 10% (300 мг 1 раз в 2 нед)], что согласовывалось с данными клинических исследований 2-й фазы дупилумаба при БА. Исходя из собственного опыта, эти реакции возникают у пациентов чаще в начале терапии, являются умеренно выраженными и, как правило, проходят самостоятельно через короткий интервал времени. С продолжением терапии частота этих реакций снижается.

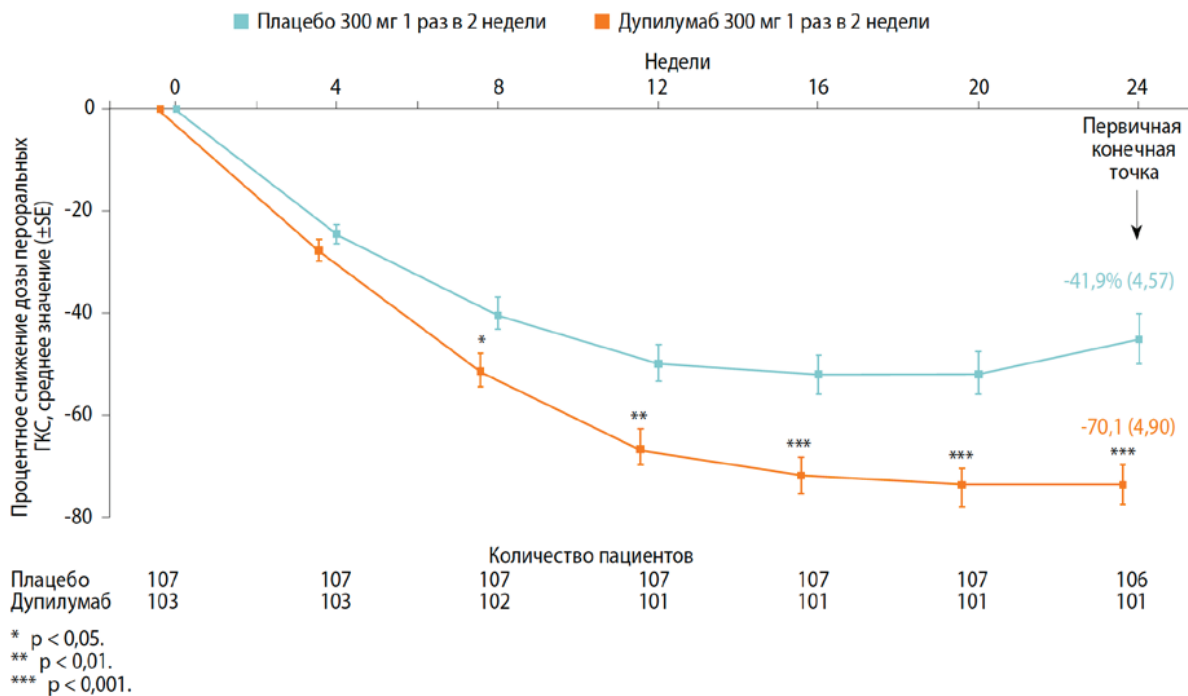
В исследовании VENTURE [31] оценивалось влияние дупилумаба на снижение применения поддерживающих пероральных ГКС. Исходная средняя доза пероральных кортикостероидов составляла 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг в группе пациентов, получавших дупилумаб. По сравнению с плацебо у пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось большее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой. Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой составляло 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб, и 41,9% в группе плацебо (рис. 6) [31]. Важно, что через 24 нед в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы регистрировались на 59% реже, чем в группе плацебо, и отмечалось статистически значимое улучшение функции легких при одновременном снижении дозы или полной отмене пероральных ГКС.

Таким образом, в исследованиях 3-й фазы Liberty Asthma QUEST и VENTURE дупилумаб значимо снижал годовую частоту тяжелых обострений БА, значимо улучшал функцию легких, приводил к улучшению качества жизни и контроля астмы, выраженному снижению дозы пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких. При этом дупилумаб хорошо переносился у взрослых и подростков с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой БА.

Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее выраженное улучшение функции легких и снижение частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у пациентов с высоким профилем двух биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл и исходный уровень $FeNO \geq 25$ ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влиял на эффективность дупилумаба.

Результаты применения дупилумаба в реальной клинической практике

Очень важен опыт применения препарата в условиях реальной клинической практики, позволяю-



Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.

Рис. 6. Исследование стероидсберегающего эффекта (VENTURE): статистически значимое снижение потребности в пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе в общей популяции на фоне применения дупилумаба (адаптировано из [31])

ший решить критически важный вопрос, действует ли лекарственное средство в условиях большей неоднородности характеристик пациентов, в различных медицинских учреждениях и условиях. Результаты исследований в рутинной практике дополняют и расширяют результаты РКИ. Такое исследование с препаратом дупилумаб было проведено во Франции в рамках программы раннего доступа препарата и разрешения на временное применение препарата (ATU), которое предоставили пациентам с тяжелой БА [34]. Разрешение было выдано 86 пациентам с тяжелой БА. При отборе пациентов T2-биомаркеры не учитывались. В программу не включались пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 1500 кл./мкл в предыдущие 12 мес. До включения в исследование у пациентов сохранялись признаки тяжелой неконтролируемой БА, несмотря на ранее проведенную терапию. Все больные получали ИГКС 1200 мкг/сут. 73,4% пациентов продолжали получать системные ГКС ежедневно. Доза преднизолона составила в среднем 20 мг/сут. 11,7% пациентов получали различные иммуносупрессивные препараты, 95% — ДДБА, 17,7% — азитромицин. Большинство пациентов до включения в исследование получали лечение моноклональными антителами: омализумаб (83,9%) и меполизумаб (16,7%). Четырем пациентам была проведена бронхиальная термопластика. Дупилумаб вводили подкожно: 600 мг в первый день, затем по 300 мг каждые 2 нед в течение 12 мес. В среднем

у пациентов за предыдущий год было зафиксировано четыре обострения БА, за последние 12 мес 28 (43,7%) больных были госпитализированы. Средний уровень контроля БА по АСТ (Asthma Control Test) составил 14 и указывал на неконтролируемую БА. Согласно функциональным тестам, у пациентов имелись признаки нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, сниженные значения $ОФВ_1$. Уровень общего IgE превышал норму. В половине случаев уровень эозинофилов составил 150 кл./мкл и выше.

В результате терапии дупилумаб значительно улучшил оценку по АСТ к третьему месяцу лечения. К шести месяцам терапии улучшение сохранялось. Через 12 мес оценка по АСТ составила 22 балла (разница от исходной величины 8,5 балла). При этом у 25% пациентов к третьему месяцу терапии уровень контроля превысил 20 баллов. К 12-му месяцу терапии процент таких пациентов достиг 51. Частота обострений БА — важная характеристика эффективности терапии. Дупилумаб значительно снижал частоту обострений и улучшал функцию легких после 12 мес лечения. Исходно у пациентов было зафиксировано четыре обострения в год, после 12 мес терапии дупилумабом — одно (рис. 7). Кроме этого, у пациентов значительно улучшилась функция легких (см. рис. 7) [34].

Применение дупилумаба позволило уменьшить дозу пероральных ГКС. В среднем к 12-му месяцу

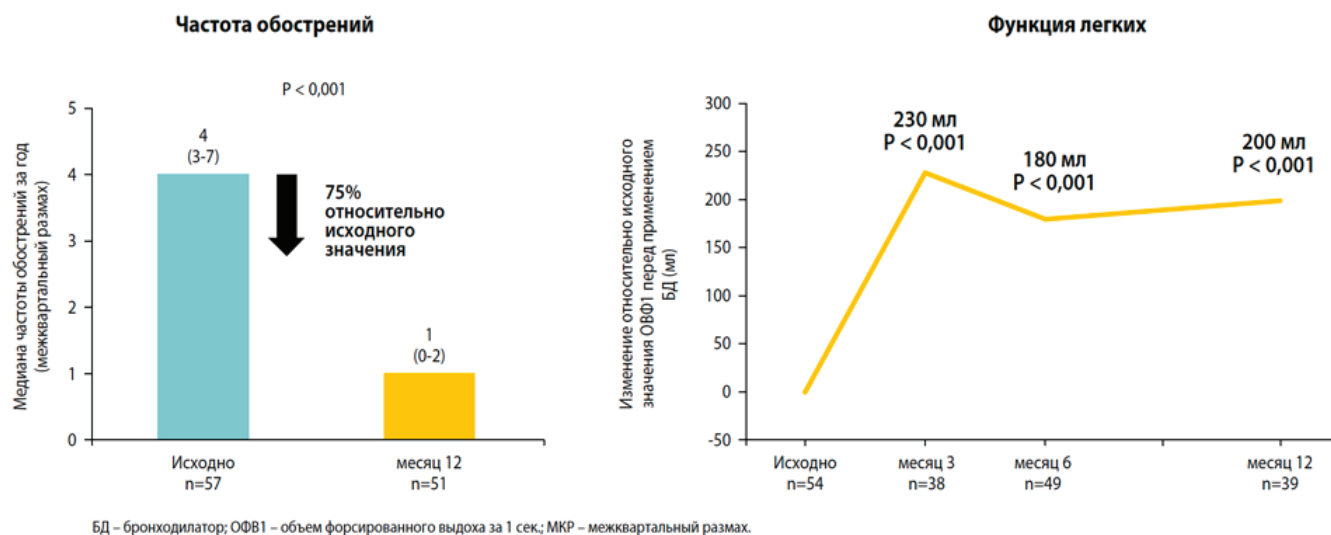


Рис. 7. Снижение частоты обострений и улучшение функции легких (адаптировано из [34])

терапии доза была снижена с 20 до 6 мг/сут без ухудшения состояния пациентов. Примерно 50% больных прекратили прием пероральных ГКС к 12-му месяцу терапии дупилумабом. По мнению врача (GETE), отличный или хороший эффект лечения через 3 мес от его начала наблюдался у 60% пациентов, через 12 мес – у 78% [34]. В ходе наблюдения исследователи обратили внимание на один важный момент: в данной когорте пациентов нередко встречается эозинофилия. У 25% пациентов зарегистрировано увеличение количества эозинофилов крови – 1500 кл./мкл и выше. Однако гиперэозинофилия не сопровождалась ухудшением клинической симптоматики и не приводила к отмене терапии. Более того, у пациентов с уровнем эозинофилов >1500 кл./мкл и пациентов, у которых уровень эозинофилов был меньше указанного, наблюдался сходный эффект от терапии. Проанализировав полученные данные, исследователи пришли к выводу, что клинические эффекты (по ОФВ₁, оценке АСТ, использованию и дозе пероральных ГКС, проценту GETE 1–2 балла) через 12 мес не менялись в зависимости от исходного количества эозинофилов крови. Предыдущее лечение препаратами моноклональных антител к IgE или ИЛ-5 также не влияло на исходы лечения дупилумабом [34].

Таким образом, результаты исследования дупилумаба в условиях реальной клинической практики подтвердили его эффективность и безопасность у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. Дупилумаб значительно улучшает контроль БА и функцию легких, уменьшает частоту обострений и потребность в пероральных ГКС. Эти данные полностью согласуются с данными по эффективности и безопасности, полученными в клинических рандомизированных широкомасштабных исследованиях.

Место дупилумаба в обновленных рекомендациях ЕААСИ 2020 по биологической терапии тяжелой астмы

Рекомендации экспертов Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ) по биологической терапии тяжелой астмы 2020 опубликованы только недавно [12]. В рекомендациях эксперты, следуя подходу GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), то есть методу оценки достоверности и качества доказательств и силы рекомендаций, определили рекомендации для каждого биологического препарата и каждого исхода. Кроме этого, предложен алгоритм выбора биологической терапии и ведения пациентов после назначения препарата. Ответ на биологическую терапию оценивается через 4 мес, и, если это необходимо, применение препарата продолжается с переоценкой каждые 3–6 мес. Если через 4–6 мес врач и пациент отмечают положительный клинический эффект по предварительно определенным исходам (обострения, функция легких, снижение дозы оральных или ингаляционных ГКС, контроль БА и/или коморбидных заболеваний), то следует продолжать терапию и контролировать параметры безопасности [12]. Эксперты подчеркивают, что основные критерии для оценки эффективности биологической терапии это: тяжелые обострения астмы, контроль астмы, качество жизни, безопасность (неблагоприятные события). Важные критерии для оценки эффективности биологической терапии: ОФВ₁, снижение дозы оральных или ингаляционных ГКС. А FeNO, уровень эозинофилов в мокроте и эозинофилы в крови были оценены как критерии, имеющие низкое значение. В табл. 1–3 представлены рекомендации по применению дупилумаба у пациентов с БА в зависимости от различных исходов и силы

Таблица 1. Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой эозинофильной астмой (адаптировано из [12])

1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой эозинофильной астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью:	Снижения количества тяжелых обострений астмы	Сильная рекомендация
	Улучшения качества жизни	Условная рекомендация
	Улучшения контроля астмы	Условная рекомендация
	Улучшения функции легких**	Сильная рекомендация
	Уменьшения использования препаратов скорой помощи***	Условная рекомендация
2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций		Условная рекомендация

Примечание. * Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ПКС; Т2-воспаление (согласно требованиям ЕМА), характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (>150 кл./мкл) и/или повышением FeNO >20 ppb; ** популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови >300 кл./мкл или с уровнем FeNO >50 ppb; *** хотя размер эффекта невелик, он может быть оправдан для пациентов с повышенным риском осложнений из-за использования лекарственных средств. FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПКС – пероральные кортикостероиды; ЕМА – Европейское медицинское агентство.

Таблица 2. Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой аллергической астмой (адаптировано из [12])

1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой аллергической астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью:	Снижения количества тяжелых обострений астмы	Условная рекомендация
	Улучшения контроля астмы	Условная рекомендация
	Улучшения функции легких**	Условная рекомендация
2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций		Условная рекомендация

Примечание. * Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ПКС; Т2-воспаление (согласно требованиям ЕМА), характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (>150 кл./мкл) и/или повышением FeNO >20 ppb; ** популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови >300 кл./мкл или с уровнем FeNO >50 ppb. FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПКС – пероральные кортикостероиды; ЕМА – Европейское медицинское агентство.

рекомендаций, согласно Рекомендациям ЕААСI по биологической терапии тяжелой БА [12].

Таким образом, дупилумаб рекомендуется в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2 астмой, включая астму аллергического и эозинофильного фенотипа, а также сочетанную (когда присутствуют признаки того и другого фенотипа) и гормонозависимую. При этом в отношении таких исходов, как снижение числа тяжелых обострений, уменьшение или отмена пероральных ГКС и улучшение функции легких, отмечена сильная рекомендация.

Эффективность дупилумаба у пациентов с астмой и сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом

Эпидемиологические данные подтверждают единство сосуществования астмы и заболеваний верхних дыхательных путей, включая АР, хронический риносинусит (ХРС) с или без назального полипоза (НП), АИРЗ, а также обструктивное апноэ сна и дисфункцию голосовых связок [35, 36]. Симптомы ХРС могут присутствовать у 22–42% пациентов с БА [37]. Показана сильная связь между ХРС и астмой (относительный риск, OR 3,47), при

Таблица 3. Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2 астмой (адаптировано из [12])

1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2 астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью:	Снижения количества тяжелых обострений астмы	Сильная рекомендация
	Уменьшения дозы или отмены пероральных кортикостероидов**	Сильная рекомендация
	Улучшения качества жизни	Условная рекомендация
	Улучшения контроля астмы	Условная рекомендация
	Улучшения функции легких***	Сильная рекомендация
	Уменьшения использования препаратов скорой помощи****	Условная рекомендация
2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций		Условная рекомендация

Примечание. * Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ПКС; Т2-воспаление (согласно требованиям ЕМА) характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (>150 кл./мкл) и/или повышением FeNO >20 ppb; ** популяция: пациенты с тяжелой гормонозависимой астмой, получающие базисную терапию ПКС и высокие дозы ИГКС в сочетании со вторым базисным препаратом; *** популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови >300 кл./мкл или с уровнем FeNO >50 ppb или пациенты с гормонозависимой астмой (базисная терапия ПКС); **** хотя величина эффекта невелика, это может быть оправданно для пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов из-за применения лекарств. FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПКС – пероральные кортикостероиды; ЕМА – Европейское медицинское агентство.

этом ассоциация сильнее у пациентов, страдающих как ХРС, так и АР (OR 11,85) [38]. Анамнез и клинические симптомы полипоза носа обычно предшествует астме, и до 45% пациентов с полипозом носа заболевают астмой. Распространенность ХРС с полипозом носа выше у больных астмой (7%) по сравнению с населением в целом (4%) [39]. Наличие ХПРС, как правило, связано с тяжелой, плохо контролируемой БА с частыми обострениями, с более выраженным воспалением в верхних и нижних дыхательных путях. По данным национального регистра по тяжелой БА, около 10% пациентов имеют ХПРС [40], при этом его распространенность не различается между пациентами с аллергической и неаллергической ТБА [40].

Анализ пациентов, включенных в исследование QUEST, показал, что 22–25% страдают ХПРС и/или ХРС [30]. Последующий ретроспективный анализ показал, что применение дупилумаба у пациентов с сопутствующим ХРС/ХПРС и без ХРС/ХПРС статистически значимо улучшало ОФV₁ [41]. Кроме этого, при применении дупилумаба статистически значимо уменьшалась выраженность симптомов, специфичных для ХРС/ХПРС, и качество жизни по сравнению с плацебо, исходя из оценки по шкале SNOT-22 (тест оценки исхода болезней околоносовых пазух, состоящий из 22 пунктов) [41, 42].

Впервые влияние дупилумаба на ХПРС показано в исследовании, в котором участвовали 60 пациентов [43]. Пациенты были рандомизированы в группу

получавших дупилумаб 300 мг (нагрузочная доза 600 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой была эндоскопическая шкала оценки назальных полипов через 16 нед, которая была значительно ниже в группе лечения дупилумабом (p<0,001). Отмечены значительные улучшения по данным компьютерной томографии околоносовых пазух, SNOT-22 и обоняния как вторичные конечные точки. Последующий анализ был проведен на 35 пациентах с астмой [44]. В этой группе дупилумаб был связан с улучшением контроля над астмой и качеством жизни пациентов.

В июне 2019 г. FDA (Американское агентство по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) дало разрешение на использование дупилумаба у пациентов с ХПРС. Основанием для этого стали результаты двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [45]. В исследования были включены пациенты с ХПРС, которые были рефрактерны к хирургическим вмешательствам или назальным стероидам в предыдущие два года. В первом исследовании участвовали 276 пациентов, которые были рандомизированы в группы применения 300 мг дупилумаба или плацебо каждые 2 нед в течение 24 нед в сочетании с мометазона фурилатом интраназально. Лечение дупилумабом привело к уменьшению размеров полипов при оценке по эндоскопической шкале назальных полипов, улучшению заложенности носа и других симптомов ХПРС. Это улучшение сопровождалось меньшей потребностью в систем-

ных стероидах или хирургическом вмешательстве, а у пациентов с коморбидной астмой было связано с улучшением ОФВ₁ и контроля астмы [45]. Во втором долгосрочном исследовании, включившем 448 пациентов, эти результаты были полностью воспроизведены во время лечения в течение 52 нед [45].

Дупилумаб в сентябре 2019 г. был зарегистрирован в странах Евросоюза, а 17 июля 2020 г. — в нашей стране.

Согласно европейскому позиционному документу по диагностике и лечению ХРС и ХПРС EPOS 2020 [36], биологическая терапия рекомендуется пациентам с ХПРС, соответствующим следующим критериям. Наличие двусторонних полипов, пациент, который перенес операцию на носовых пазухах или не подходит для операции и который имеет три из следующих характеристик: признаки Т2-воспаления (тканевые эозинофилы ≥ 10 /в поле зрения или эозинофилы крови ≥ 250 кл./мкл или общий IgE ≥ 100), необходимость как минимум двух курсов системных кортикостероидов или непрерывное использование системных кортикостероидов (≥ 2 курсов в год или долгосрочные, продолжительностью > 3 мес, курсы кортикостероидов в низких дозах или противопоказания к системным стероидам), значительно нарушенное качество жизни (SNOT-22 ≥ 40), положительный аносмический тест и/или диагноз коморбидной астмы, требующий регулярных ингаляционных кортикостероидов [36]. При этом уровень доказательств эффективности дупилумаба отмечен как 1a, что значит самый высокий.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что БА — гетерогенное заболевание по своей природе и варибельное по своему течению. Выявление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или так называемых эндотипов БА, — насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой БА. Большая часть больных тяжелой БА (55–77%) относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, при этом значительная часть пациентов не контролируется ИГКС. ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в регуляции Т2-воспаления, что обуславливает высокую эффективность дупилумаба, блокирующего общую α -субъединицу рецептора ИЛ-4/13 у пациентов с неконтролируемой Т2 астмой средней и тяжелой степени. Дупилумаб значимо снижает частоту тяжелых обострений БА, улучшает функцию легких, приводит к улучшению качества жизни и контролю астмы, выраженному снижению дозы пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких. При этом дупилумаб хорошо переносится у взрослых и подростков с неконтролируемой персистирующей Т2 астмой и гормонозависимой БА. Важные предикторы ответа на дупилумаб у пациентов без гормонозависимой астмы включают количество

эозинофилов в крови более 150 кл./мм³ и FeNO более 25 ppb (частиц на миллиард). Другим фактором, благоприятствующим выбору дупилумаба, является наличие сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний, включая АтД, ХПРС и АР.

В настоящее время дупилумаб показан:

- в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные ГКС;

- при АтД среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению; дупилумаб может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами;

- в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым ХПРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases // *J Clin Invest*. 2019. Vol. 129. N 4. P. 1493–503. doi: 10.1172/JCI124611
2. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease // *Lancet*. 2008. Vol. 347. N 4. P.372(9643):1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X
3. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A., et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127. N 2. P. 355–360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
4. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. 2012. Vol. 67. N 7. P. 835–846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x
5. Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 13. N 3. P. 249–256. doi: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd
6. Agache I., Akdis C.A. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine // *Allergol Int*. 2016. Vol. 65. N 3. P. 243–252. doi: 10.1016/j.alit.2016.04.011
7. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 180. N 8. P. 796. Corrected and republished from: *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 180. N 5. P. 388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC
8. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again // *Immunol Rev*. 2011. Vol. 242. N 1. P. 220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x
9. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // *Пульмонология*. 2019. Т. 29. № 2. С. 216–228. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
10. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes // *Semin Immunol*. 2019. Vol. 46. P. 101301. doi: 10.1016/j.smim.2019.101301.

11. Agache I., Sugita K., Morita H., Akdis M., Akdis C.A. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015. Vol. 15. N 6. P. 29. doi: 10.1007/s11882-015-0529-x
12. Agache I., Akdis C., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T., et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma // *Allergy.* 2020. P. 1–31. doi: 10.1111/all.14425
13. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике // *Терапевтический архив.* 2015. Т. 87. № 12. С. 26–31. doi: 10.17116/terarkh2015871226-31
14. Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenplas O., Michils A., Pilette C., et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) // *Respir Med.* 2014. Vol. 108. N 12. P. 1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007
15. Shau D.E., Sousa A.R., Fowler S.J., Fleming L.J., Robers G., et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort // *Eur Respir J.* 2015. Vol. 46. N 5. P. 1308–1321. doi: 10.1183/13993003.00779-201
16. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases // *Expert Rev Clin Immunol.* 2017. Vol. 13. N 5. P. 425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
17. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S., Pirozzi G., Staudinger H., Eckert L., et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 142. N 1. P. 171–177.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.051
18. Jonstam K., Swanson B.N., Mannent L.P., Cardell L.O., Tian N., Wang Y., et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Allergy.* 2019. Vol. 74. N 4. P. 743–752. doi: 10.1111/all.13685
19. Furue K., Ito T., Tsuji G., Ulzii D., Vu Y.H., Kido-Nakahara M., et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis // *Immunology.* 2019. Vol. 158. N 4. P. 281–286. doi: 10.1111/imm.13120
20. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B., Suárez-Fariñas M., Ardeleanu M., Esaki H., et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143. P. 155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
21. Markowitz J.E., Jobe L., Miller M., Frost C., Laney Z., Eke R. Safety and efficacy of reslizumab for children and adolescents with eosinophilic esophagitis treated for 9 years // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018. Vol. 66. N 6. P. 893–897. doi: 10.1097/MPG.0000000000001840
22. Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D., Collins M.H., Peterson K., Chehade M., et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158. N 1. P. 111–122.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.042
23. Wynn T.A. IL-13 effector functions // *Annu Rev Immunol.* 2003. Vol. 21. P. 425–456. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142
24. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13. N 5. P. 415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9
25. Paul W.E. History of interleukin-4 // *Cytokine.* 2015. Vol. 75. N 1. P. 3–7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.038
26. Punnonen J., Aversa G., Cocks B.G., McKenzie A.N., Menon S., Zurawski G., et al. Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B-cells // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. Vol. 90. N 8. P. 3730–3734. doi: 10.1073/pnas.90.8.3730
27. Gascan H., Gauchat J.F., Roncarolo M.G., Yssel H., Spits H., de Vries J.E. Human B-cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4⁺ T-cell clones // *J Exp Med.* 1991. Vol. 173. N 3. P. 747–750. doi: 10.1084/jem.173.3.747
28. Rosenberg H.F., Phipps S., Foster P.S. Eosinophil trafficking in allergy and asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119. N 6. P. 1303–1310. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.048
29. Le Floch A., Allinne J., Nagashima K., Scott G., Birchard D., Asrat S., et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation // *Allergy.* 2020. Vol. 75. N 5. P. 1188–1204. doi: 10.1111/all.14151
30. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378. N 26. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
31. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378. N 26. P. 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
32. Manson M.L., Säfholm J., James A., Johnsson A.K., Bergman P., Al-Ameri M., et al. IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145. N 3. P. 808–817.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.037
33. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Vancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat Rev Drug Discov.* 2016. Vol. 15. N 1. P. 35–50. doi: 10.1038/nrd4624
34. Bourdin A., Fabry-Vendrand C., Ostinelli J., Ait-Yahia M., Darnal E., Bouee S., et al. The burden of severe asthma in France: a case-control study using a medical claims database // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7. N 5. P. 1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.029
35. Tiotiu A., Plavec D., Novakova S., Mihaicuta S., Novakova P., Labor M., et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities // *Eur Respir Rev.* 2018. Vol. 27. N 150. P. 180056. doi: 10.1183/16000617.0056-2018
36. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // *Rhinology.* 2020. N Suppl 29. 1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600
37. Tay T.R., Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: current evidence and clinical evaluation // *Allergy.* 2018. Vol. 73. P. 1369–1382. doi: 10.1111/all.13370
38. Jarvis D., Newson R., Lotvall J., Hastan D., Tomassen P., Keil T., et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe // *Allergy.* 2012. Vol. 67. N 1. P. 91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
39. Langdon C., Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges // *J Asthma Allergy.* 2016. Vol. 9. P. 45–53. doi: 10.2147/JAA.S86251
40. Nenashva N., Belevsky A., Kravchenko O., Avdeev S., Emel’yanov A., Kurbacheva O., Leschenko I. Late Breaking Abstract – Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR) // *Eur Respir J.* 2019. Vol. 52. N Suppl 63. P. PA4261. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.pa4261
41. Maspero J.F., Katelaris C.H., Busse W.W., Castro M., Corren J., Chipps B.E., et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8. N 2. P. 527–539.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.016
42. Busse W., Maspero J., Katelaris C., Saralaya D., Guillonneau S., Zhang B., et al. Dupilumab improves SNOT-22 scores in

- asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST // *Eur Respir J*. 2018. Vol. 52. N Suppl 62. P. PA1125. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.pa1125
43. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M., Mullol J., Ferguson B.J., Gevaert P., et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis // *JAMA*. 2016. Vol. 315. N 5. P. 469–479. doi: 10.1001/jama.2015.19330
44. Bachert C., Hellings P.W., Mullol J., Naclerio R.M., Chao J., Amin N., et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7. N 7. P. 2447–2449. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.023
45. Bachert C., Jan J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S.E., et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials // *Lancet*. 2019. Vol. 394. N 10209. P. 1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
- ### REFERENCES
- Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493–503. doi: 10.1172/JCI124611
 - Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X
 - Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355–360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
 - Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835–846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x
 - Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):249–256. doi: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd
 - Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int*. 2016;65(3):243–252. doi: 10.1016/j.alit.2016.04.011
 - Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):796. Corrected and republished from: *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC
 - Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242(1):220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x
 - Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216–228. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
 - Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019;46:101301. doi: 10.1016/j.smim.2019.101301
 - Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis CA. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(6):29. doi: 10.1007/s11882-015-0529-x
 - Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAAACI Biological Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020;1–31. doi: 10.1111/all.14425
 - Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, Znakhurenko AA, Leshenkova EV, Kozyreva LV, Asatiani N. Severe asthma: characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(12):26–31 (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2015871226-31
 - Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007
 - Shau DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Robers G, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–1321. doi: 10.1183/13993003.00779-201
 - Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NM. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
 - Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):171–177.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.051
 - Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell LO, Tian N, Wang Y, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2019;74(4):743–752. doi: 10.1111/all.13685
 - Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology*. 2019;158(4):281–286. doi: 10.1111/imm.13120
 - Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
 - Markowitz JE, Jobe L, Miller M, Frost C, Laney Z, Eke R. Safety and efficacy of reslizumab for children and adolescents with eosinophilic esophagitis treated for 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(6):893–897. doi: 10.1097/MPG.0000000000001840
 - Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111–122.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.042
 - Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:425–456. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142
 - Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(5):415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9
 - Paul WE. History of interleukin-4. *Cytokine*. 2015;75(1):3–7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.038
 - Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B-cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(8):3730–3734. doi: 10.1073/pnas.90.8.3730
 - Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, de Vries JE. Human B-cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4⁺ T-cell clones. *J Exp Med*. 1991;173(3):747–750. doi: 10.1084/jem.173.3.747
 - Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1303–1310. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.048
 - Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(5):1188–1204. doi: 10.1111/all.14151

30. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
31. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
32. Manson ML, Säfholm J, James A, Johnsson AK, Bergman P, Al-Ameri M, et al. IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):808–817.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.037
33. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Vancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
34. Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, Ait-Yahia M, Darnal E, Bouee S, et al. The burden of severe asthma in France: a case-control study using a medical claims database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.029
35. Tiotiu A, Plavec D, Novakova S, Mihaicuta S, Novakova P, Labor M, et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180056. doi: 10.1183/16000617.0056-2018
36. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;Suppl 29:1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600
37. Tay TR, Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. 2018;73:1369–1382. doi: 10.1111/all.13370
38. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67(1):91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
39. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53. doi: 10.2147/JAA.S86251
40. Nenasheva N, Belevsky A, Kravchenko O, Avdeev S, Emel’yanov A, Kurbacheva O, Leschenko I. Late Breaking Abstract – Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR). *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl 63):PA4261. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.pa4261
41. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):527–539.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.016
42. Busse W, Maspero J, Katelaris C, Saralaya D, Guillonneau S, Zhang B, et al. Dupilumab improves SNOT-22 scores in asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST. *Eur Respir J*. 2018;52(Suppl 62):PA1125. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.pa1125
43. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *JAMA*. 2016;315(5):469–479. doi: 10.1001/jama.2015.19330
44. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2447–2449. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.023
45. Bachert C, Jan JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

Информация об авторе / Information about the author

Ненасева Наталья Михайловна, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Natalya M. Nenasheva, Head of Allergology and Immunology Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, PhD, professor. Address: 2/1 bld. 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Участие автора

Автор подготовил, прочел и одобрил финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Author contributions

Author prepared the manuscript and approved the submitted version before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The author has no conflict of interest to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1372>

Дефицит LRBA: современное представление

© Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова, Д.Р. Есаулова

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

С развитием молекулярно-генетического обследования группа первичных иммунодефицитов, в том числе общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), распалась на несколько моногенных дефектов, которые имеют свои особенности течения, терапии, прогноза. Одна из таких нозологий – это дефицит LRBA (lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein).

В статье представлен обзор, систематизация и классификация информации из иностранных источников для комплексного понимания феномена дефицита LRBA. Среди источников статьи – наиболее актуальные исследования ученых стран Северной Америки и Европы, публикации в различных значимых медицинских журналах на иностранных языках.

Дефицит LRBA – это ПИД, вызванный мутациями в гене *LRBA*, приводящими к нарушению нормальной регуляции иммунной системы, и характеризующийся лимфопролиферацией, аутоагрессией, гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями. Дефицит LRBA иногда называют болезнью LATAIE (дефицит LRBA с аутоантителами, с дефектами Т-регуляторных клеток, аутоиммунной инфильтрацией и энтеропатией). Особое внимание уделено вопросам мутации гена *LRBA* и связи с дефектами, вызываемыми в Т- и В-лимфоцитах, описана клиническая картина и принципы диагностики. В статье определено, что белок LRBA снижает уровень аутофагии, приводя к повышению апоптоза. Это вызывает нарушения в Т- и В-клеточном иммунитете, что приводит к лимфопролиферации и аутоиммунным нарушениям. Белок LRBA особенно сильно экспрессируется в клетках иммунной системы, его дефицит приводит к дефектам в дифференцировке В-клеток. В то же время дефицит LRBA не влияет на дифференцировку Т-регуляторных клеток. В статье описаны основные подходы к терапии пациентов с дефицитом LRBA.

Для подготовки статьи использован метод системного анализа и контент-анализа российских и иностранных источников.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, ПИД, общая вариабельная иммунная недостаточность, ОВИН, дефицит LRBA, ген *LRBA*, белок LRBA, мутация, дефекты дифференцировки В-клеток, абатацепт

Для цитирования: Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Есаулова Д.Р. Дефицит LRBA: современное представление // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 50–56.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1372>

Modern view on LRBA deficiency

© T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova, D.R. Esaulova

NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

Facilities of molecular genetic methods allow to distinguish several monogenic deficiencies in the general group of primary immunodeficiencies, including common variable immune deficiency (CVID), which have peculiarities of the natural course, therapy, and prognosis. One of these nosologies is LRBA deficiency. In this article a number of foreign sources were reviewed, systematized and classified to define a comprehensive understanding of the LRBA deficiency phenomenon. The most relevant scientific studies of North America and Europe and publications from various ranking medical journals were analyzed.

LRBA deficiency is a PID caused by mutations in *LRBA* gene that disrupt the immune system regulation. It is characterized by lymphoproliferation, autoaggression, hypogammaglobulinemia and recurrent infections. Sometimes LRBA deficiency is called LATAIE disease (LRBA deficiency with autoantibodies, regulatory T-cell defects, autoimmune infiltration, and enteropathy).

Для корреспонденции

Есаулова Дарья Ростиславовна,
Российская Федерация,
115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

For correspondence

Daria R. Esaulova,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Статья поступила 11.05.2020 г.
Received: 11.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Пампурой А.Н.

Special attention was given to the mutation of *LRBA* gene and the connection to the defects caused in T- and B-lymphocytes, the clinical picture and diagnostics. It was suggested that LRBA protein reduces the level of autophagy, leading to increased apoptosis, impaired T- and B-cell immune response, lymphoproliferation and autoimmune disorders. LRBA protein is especially expressed in the immune cells, its deficiency leads to defects of B-cells differentiation. However, LRBA deficiency does not affect T-regulatory cells differentiation. Main approaches to the treatment of patients with LRBA deficiency are presented in the article.

Methods of systemic and content analysis of Russian and foreign sources were used when writing the article.

Keywords: primary immunodeficiency, PID, common variable immunodeficiency, CVID, LRBA deficiency, *LRBA* gene, LRBA protein, mutation, B-cell differentiation defects, abatacept

For citation: Latysheva TV, EA Latysheva, Setdikova NKh, Esaulova DR. Modern view on LRBA deficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):50–56. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1372>

Общая информация

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это гетерогенная группа генетических заболеваний, характеризующихся врожденными нарушениями в работе различных компонентов иммунной системы [1]. Эти нарушения приводят к повышенной восприимчивости организма к инфекциям, аутовоспалительным реакциям, патологической лимфопролиферации с высоким риском малигнизации [2, 3]. Быстрое развитие диагностических методов, в том числе молекулярно-генетического обследования, и их активное использование в практике привело к накоплению информации в базах данных о мутациях различных генов и возможности их сопоставления с клинической картиной, что в свою очередь позволяет выявлять большее количество пациентов с ПИД [1, 4]. В настоящее время известно и описано более 430 уникальных иммунодефицитных состояний [5].

Дефицит LRBA

Дефицит LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) – это ПИД, вызванный мутациями в гене *LRBA*, приводящими к нарушению нормальной регуляции иммунной системы и характеризующийся лимфопролиферацией, аутоагрессией, гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями. При избытке лимфоцитов может происходить инфильтрация с накоплением большого количества этих клеток в органах-мишенях. Чаще всего это мозг, легкие, кишечник. Дефицит LRBA иногда называют болезнью LATAIE (дефицит LRBA с аутоантителами, с дефектами T-регуляторных клеток, аутоиммунной инфильтрацией и энтеропатией) [6].

В современной классификации первичных иммунодефицитов, предложенной Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies, IUIS), дефицит LRBA относится к ПИД с иммунной дисрегуляцией и характеризуется дефектом T-регуляторных

клеток [7, 8]. Ген *LRBA* зарегистрирован в международной базе OMIM под номером *606453, расположенный на 4q31.3 с аутосомно-рецессивным типом наследования [9].

Ключевые характеристики гена и белка LRBA

Белок LRBA экспрессируется во многих тканях, является цитозольным и состоит из 2863 аминокислотных остатков [10, 11]. Белок LRBA в большей части экспрессируется на иммунных клетках (включая T- и B-клетки), чем на клетках других тканей [9]. При изучении белка LRBA в 2001 г. выяснилось, что человеческий белок LRBA на 85% идентичен белку мыши и имеет гомологичную структуру с якорным белком мухи-дрозофилы [12]. В настоящее время описаны и подтверждены две изоформы белка LRBA и десять возможных изоформ [13].

Белок LRBA ассоциирован с протеинкиназой A [13]. При активации B-клеток через протеинкиназу A, стимулированную липополисахаридом, белок LRBA транслоцируется на мембрану везикул (аппарата Гольджи, лизосом, эндоплазматического ретикулума, эндоплазматическую мембрану). Также он участвует в эндоцитозе лиганд-активированных рецепторов, имеющих значение как для активации, так и для ингибирования лимфоцитов [11].

В ходе дальнейшего исследования установлено, что ген LRBA является частью семейства WDL-BEACH-WD (WBW), которое участвует в регуляции размера и движения органелл, связанных с лизосомами [9, 13].

Важно также отметить аналог *LRBA* – ген *NBEA* (OMIM *604889), который характеризуется высоким уровнем экспрессии в мозге и эндокринных тканях и низким уровнем (или отсутствием) экспрессии в других тканях [9, 14]. Ген расположен на 13q13.3 и является частью семейства BEACH-WD [9, 14]. Возможно, NBEA выполняет некоторые функции LRBA в неиммунных клетках у LRBA-дефицитных лиц [12, 14]. Перекрывание части функций LRBA действием NBEA приводит к тому, что дефектная

аутофагия, происходящая в большинстве типов клеток у LRBA-дефицитных пациентов, фенотипически ограничивается поражением иммунной системы [9, 12, 14].

Мутации гена *LRBA* и дефекты в Т- и В-лимфоцитах

Впервые мутации гена *LRBA* были выявлены у пациентов с дефектами Т- и В-лимфоцитов, нарушением аутофагии и апоптоза, гипогаммаглобулинемией и аутоиммунными проявлениями с началом заболевания в детском возрасте [8].

Дефицит LRBA приводит к глубокому дефициту Т-регуляторных лимфоцитов (Т-reg) с нарушением их функций [13]. LRBA является регулятором экспрессии CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) на Т-reg и активированных Т-лимфоцитах, замедляя его деградацию в лизосомах. Таким образом, мутация непосредственно в гене-регуляторе CTLA4 LRBA приводит к снижению экспрессии CTLA4 и/или нарушению функции этого белка. Молекула CTLA4 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и Т-reg клетках и играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, ограничивая иммунный ответ путем связывания с лигандами CD80/86 на антигенпрезентирующих клетках (АПК), а также путем клеточно-опосредованной супрессии с участием Т-reg [10].

Дефицит LRBA не влияет на дифференцировку клеток Т-reg *in vitro* и на процент недавно вышедших предшественников Т-лимфоцитов из тимуса среди периферических клеток, при этом отмечается повышенный апоптоз Т-reg клеток с непропорционально ограниченной вариацией популяции Т-reg. Все это в условиях лимфопении с резким ограничением репертуара Т-клеточных рецепторов Т-reg играет роль пускового механизма для развития аутоиммунных проявлений. Кроме того, ситуация усугубляется снижением продукции ингибирующих цитокинов (CD25, CTLA-4) и дисрегуляцией в работе Т-хелперов [15].

Опытным путем было доказано, что LRBA-дефицитные В-клетки, культивированные в благоприятных условиях для развития плазмобластов и рекомбинации классов иммуноглобулинов, не способны пролиферировать, индуцировать экспрессию маркеров, дифференцироваться в плазмциты и клетки памяти. Следовательно, дефицит LRBA приводит к дефектам в дифференцировке В-клеток [9].

При гомозиготной мутации *LRBA* отмечается нарушение развития и активации В-клеток. В исследованиях *in vitro* отмечалось недостижение конечной стадии дифференцировки – плазмобластов, сниженная секреция иммуноглобулина, а также низкие пролиферативные ответы на стимуляцию. Таким образом, было показано, что мутации в

LRBA вызывают дефекты активации и аутофагии В-клеток. Это приводит к нарушению и усилению апоптоза [9].

Аутофагия является основным процессом цитопротекции, посредством которого лизосомы разрушают клеточный материал [9, 16]. В своих работах Lopez-Herrera и соавт. показали, что В-клетки с дефицитом LRBA значительно снижали способность вызывать аутофагию в ответ на голодание [9]. Отмечено, что содержание лизосом и LC3-позитивных аутофагосом было увеличено, а маркеров – снижено. Следовательно, аутофагический процесс нарушен и не может быть завершен. Было высказано предположение, что причиной несовершенной аутофагии является нарушение слияния аутофагосом и лизосом либо нефункционирующие лизосомы. Следовательно, клетки накапливают аутофагосомы и LC3-содержащие везикулы, которые могут способствовать гибели клеток [9, 16].

О снижении аутофагии при дефиците LRBA свидетельствует аномальное накопление органелл в В-клетках, что подтверждается низкой экспрессией LC3-лизосом [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что LRBA играет значительную роль в аутофагии, и повышенная восприимчивость к апоптозу может быть следствием дефектной аутофагии [9, 16].

Известно, что дефекты аутофагии и апоптоза имеются при аутоиммунных состояниях, таких как системная красная волчанка, следовательно, возможно предположить, что аутоиммунные нарушения, наблюдаемые у лиц с дефицитом LRBA, также связаны с дефектной аутофагией и повышенным апоптозом [9, 16].

Несмотря на то что LRBA находится в эндосомальном компартменте, он не транслоцируется на фагосомную мембрану во время поглощения фагоцитов и не опсонирован с фагоцитированными частицами, следовательно, не принимает непосредственного участия в самом процессе фагоцитоза. Однако он играет активную роль в формировании и созревании ранних эндосом (в частности, аутофагосом) [17].

Дефицит LRBA и CTLA4

В 2015 г. было установлено, что LRBA регулирует экспрессию CTLA4. Уровень мРНК CTLA4 был нормальным у LRBA-дефицитных пациентов, что говорит о посттрансляционном уровне регулирования белка CTLA4. Конкретнее, LRBA регулирует лизосомальную деградацию CTLA4, а также участвует в регуляции рециркуляции эндосом. Существует предположение о дозозависимости CTLA4 от уровня LRBA. Другие эндосомные белки (CD154 и CD107) часто имеют нормальный уровень, что не приводит к глобальным дефектам транспортировки везикул у Т-клеток с дефицитом LRBA [18].

LRBA локализуется с CTLA4 в эндосомальных везикулах, а дефицит LRBA приводит к снижению уровня белка CTLA4 в FoxP3⁺ в Т-клетках. В LRBA-дефицитных клетках ингибирование деградации лизосом хлорохином предотвращает потерю CTLA4. Эти результаты объясняют механизм оборота CTLA4 и, контролируя иммунные реакции, предлагают способы лечения заболеваний, включающих путь CTLA4 [18].

CTLA4 ингибирует иммунный ответ за счет конкуренции с костимулирующей молекулой CD28 за лиганды CD80 и CD86 или путем удаления этих лигандов из антигенпрезентирующих клеток посредством трансэндоцитоза. Таким образом, CTLA4 активно участвует в подавлении аутоиммунитета и поддержании иммунного гомеостаза [18, 19].

CTLA4 находится в эндосомах, которые высвобождаются на поверхность клетки после стимуляции Т-клеточным рецептором (TCR) [18].

Клиническая картина и диагностика

Дефицит LRBA устанавливается на основании клинической картины, лабораторных данных и генетического исследования [5]. Как и для других форм иммунодефицитов, для дефицита LRBA характерна вариабельность симптомов [1, 6]. Дебют заболевания может начинаться как с аутоиммунных проявлений, так и с инфекционных [20]. Чаще всего дефицит LRBA можно заподозрить у пациентов, имеющих сниженные уровни по крайней мере двух классов иммуноглобулинов (IgM, IgG или IgA), страдающих от рецидивирующих инфекций, аутоиммунных нарушений и хронических заболеваний легких и желудочно-кишечного тракта [6].

Пациенты с дефицитом LRBA развивают ОВИН-подобные проявления с аутоиммунными нарушениями (CVID-8) [11]. Заболевание характеризуется ранним началом рецидивирующих респираторных инфекций, патологической лимфопротерацией различной локализации, вариабельной комбинацией иммунных и аутоиммунных нарушений [8, 11].

Наиболее распространена лимфоцитарная инфильтрация кишечника, вызывающая различные формы энтеропатии, включая развитие целиакии и болезни Крона [6, 11]. Следовательно, одним из ведущих симптомов является диарейный синдром [11]. Часто симптомы энтеропатии сопровождаются явлениями лимфаденопатии и гепатоспленомегалии [6].

Аутоиммунные нарушения могут затрагивать различные органы и ткани [10–13]. Со стороны кровяной системы чаще всего это гемолитическая анемия и тромбоцитопеническая пурпура [10–13]. Реже развиваются аутоиммунный тиреоидит, диабет I типа, аутоиммунные артриты [6, 9]. У некоторых

пациентов могут развиваться аутоиммунные воспаления сосудистой оболочки глаза и кожи (псориаз, реде витилиго) [6, 9].

При лабораторном исследовании может быть обнаружена низкая экспрессия белка LRBA в Т-reg, активация эффекторных Т-клеток, низкий уровень переключенных В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺IgD⁻) и прогрессирующее снижение циркулирующих В-клеток [6, 9].

Таким образом, дефицит LRBA следует исключать у пациентов с ОВИН-подобным фенотипом при наличии патологической лимфопротерации, аутоиммунных проявлений (в первую очередь цитопений), а также снижении переключенных В-лимфоцитов и прогрессирующем снижении циркулирующих В-лимфоцитов. При подозрении на дефицит LRBA оценивается экспрессия белка CTLA4 на Т-reg, ответ В-клеток на стимуляцию к пролиферации. Окончательный диагноз позволяет установить только молекулярно-генетическое обследование [9, 11, 15].

Лечение

Так как дефицит LRBA относится к ПИД с нарушением синтеза антител (группа ОВИН), основная тактика лечения – заместительная терапия иммуноглобулинами. Однако также необходимо учитывать важность коррекции проявлений иммунной дисрегуляции, таких как патологическая лимфопротерация и аутоиммунные нарушения. Для этих целей ранее длительное время широко использовалась иммуносупрессивная терапия цитостатиками, системными глюкокортикостероидами [5, 6, 18].

В настоящее время, после открытия связи дефицита LRBA и экспрессии CTLA4, для патогенетического лечения с учетом профиля эффективности-безопасности разработано три препарата, имитирующих действие CTLA4: абатацепт, получивший широкое применение для лечения ревматоидного артрита, белатацепт, используемый для профилактики отторжения после трансплантации почки, и ипилимумаб – для иммунотерапии меланомы [6, 18].

Абатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA-4, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG1 человека [19]. Он селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер дифференцировки 28 (CD 28), таким образом, он может использоваться для коррекции нарушений, возникающих при дефиците LRBA, селективно воздействуя на активацию Т-клеток [19].

Как и заместительная терапия, лечение абатацептом назначается пожизненно с коррекцией дозы и интервалом введения в зависимости от ответа на терапию.

У пациентов с дефицитом LRBA наблюдалось значительное и устойчивое улучшение в ответ на абатацепт [18]. Обоснование терапии иммунных осложнений абатацептом у больных с дефектами LRBA позволило на практике сдерживать развитие и прогрессирование осложнений [8].

Редко в крайне тяжелых случаях при торпидном течении используется трансплантация костного мозга [6].

Заключение

Клиническое наблюдение за пациентами с дефицитом LRBA показало, что лечение абатацептом довольно быстро улучшает общий клинический статус, оказывает положительный эффект на явления интерстициальных изменений в легких, по данным компьютерной томографии (КТ), и легочной функции. Немаловажным является контроль иммунных цитопений тяжелого течения и других аутоиммунных проявлений. Положительный эффект достигается и в коррекции симптомов энтеропатии, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии. При этом улучшения носят стойкий характер при продолжении приема абатацепта в течение 5–8 лет [18, 19].

Несмотря на то что абатацепт является средством патогенетической терапии, не у всех пациентов он позволяет контролировать аутоиммунные нарушения. При торпидном тяжелом течении единственным методом курации может рассматриваться трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [6, 18].

ЛИТЕРАТУРА

- Joyce E.Y., Jordan S., Yesim Y.D. Новые первичные иммунодефицитные состояния: современное состояние и перспективы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019. Т. 98. № 3. С. 8–23. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-8-23
- Васильева М.М. Первичные иммунодефициты: общий переменный иммунодефицит // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019. № 4. С. 101–106. doi: 10.35177/1994-5191-2019-4-101-106
- Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016. Т. 3. № 1. С. 52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
- Суспицын Е.Н., Янус Г.А., Махова М.А., Хамидулина А.А., Гусева М.Н., Преображенская Е.В. и соавт. Оценка эффективности использования таргетного мультигенного секвенирования у детей с рекуррентными инфекциями // *Медицина: теория и практика*. 2019;4(3):20–27.
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee // *J Clin Immunol*. 2020. Vol. 40. N 1. P. 24–64. doi: 10.1007/s10875-020-00763-0
- niaid.nih.gov [Internet]. LRBA Deficiency. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. September [дата обращения: 01.04.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/LRBAFactSheet.pdf>
- Ochs H.D., Hitzig W.H. History of primary immunodeficiency diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 12. N 6. P. 577–587. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6
- Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Т. 4. № 3. С. 51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
- Lopez-Herrera G., Tampella G., Pan-Hammarström Q., Herholz P., Trujillo-Vargas C.M., Phadwal K., et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity // *Am J Hum Genet*. 2012. Vol. 90. N 6. P. 986–1001. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015
- Родина Ю.А., Хорева А.Л., Абрамова И.Н., Швец О.А., Бураков В.И., Терещенко Г.В. и соавт. Особенности лечения интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с синдромами иммунной дисрегуляции: клинический пример // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Т. 17. № 3. С. 103–110. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110
- Alangari A., Alsultan A., Adly N., Massaad M.J., Kiani I.S., Aljebreen A., et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130. N 2. P. 481–488. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.043
- Wang J.W., Howson J., Haller E., Kerr W.G. Identification of a novel lipopolysaccharide-inducible gene with key features of both A kinase anchor proteins and chsl/beige proteins // *J Immunol*. 2001. Vol. 166. N 7. P. 4586–4595. doi: 10.4049/jimmunol.166.7.4586
- Gebauer D., Li J., Jogl G., Shen Y., Myszkowski D.G., Tong L. Crystal structure of the PH–BEACH domains of human LRBA/BGL // *Biochemistry*. 2004. Vol. 43. N 47. P. 14873–14880. doi: 10.1021/bi049498y
- Dyomin V.G., Chaganti S.R., Dyomina K., Palanisamy N., Murty V.V., Dalla-Favera R., Chaganti R.S. BCL8 is a novel, evolutionarily conserved human gene family encoding proteins with presumptive protein kinase A anchoring function // *Genomics*. 2002. Vol. 80. N 2. P. 158–165. doi: 10.1006/geno.2002.6822
- Charbonnier L.M., Janssen E., Chou J., Ohsumi T.K., Keles S., Hsu J.T., et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. N 1. P. 217–227. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.019
- Moreau K., Ravikumar B., Renna M., Puri C., Rubinsztein D.C. Autophagosome precursor maturation requires homotypic fusion // *Cell*. 2011. Vol. 146. N 2. P. 303–317. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.023
- Jaramillo C.M., Vargas C.M. Dissecting the localization of lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein (LRBA) in the endomembrane system // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. Vol. 48. N 1. P. 8–17. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.011
- Lo B., Zhang K., Lu W., Zheng L., Zhang Q., Kanellopoulou C., et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy // *Science*. 2015. Vol. 349. N 6246. P. 436–440. doi: 10.1126/science.aaa1663
- Yang L., Xue X., Chen X., Wu J., Yang X., Xu L., et al. Abatacept is effective in Chinese patients with LRBA and CTLA4 deficiency // *Genes Dis*. Forthcoming 2020. doi: 10.1016/j.gendis.2020.03.00

20. Burns S.O., Zenner H.L., Plagnol V., Curtis J., Mok K., Eisenhut M., et al. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 130. N 6. P. 1428–1432. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.035

REFERENCES

- Joyce EY, Jordan S, Yesim YD. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Pediatriia.* 2019;98(3):8–23 (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-8-23
- Vasilieva MM. Primary immunodeficiencies: general variable immunodeficiency (GVID). *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal.* 2019;4:101–106 (In Russ.). doi: 10.35177/1994-5191-2019-4-101-106
- Shcherbina AYU. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii.* 2016;3(1):52–58 (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
- Suspitsyn EN, Yanus GA, Makhova MA, Khamidulina AA, Guseva MN, Preobrazhenskaya EV, et al. Estimation of efficiency of using target multigene sequencing in children with recurrent infections. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2019;4(3):20–27 (In Russ.).
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-020-00763-0
- niaid.nih.gov [Internet]. LRBA Deficiency. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. September [cited 2020 Apr 04]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/LRBAFactSheet.pdf>
- Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):577–587. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6
- Kuzmenko NB, Shcherbina AYU. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii.* 2017;4(3):51–57 (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
- Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet.* 2012;90(6):986–1001. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015
- Rodina YuA, Horeva AL, Abramova IN, Shvets OA, Burlakov VI, Tereshenko GV, et al. Therapy features of interstitial lymphocytic lung disease (ILLD) in patients with immune dysregulation syndromes: case report. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2018;17(3):103–110 (In Russ.). doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110
- Alangari A, Alsultan A, Adly N, Massaad MJ, Kiani IS, Aljebreen A, et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):481–488. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.043
- Wang JW, Howson J, Haller E, Kerr WG. Identification of a novel lipopolysaccharide-inducible gene with key features of both A kinase anchor proteins and chsl/beige proteins. *J Immunol.* 2001;166(7):4586–4595. doi: 10.4049/jimmunol.166.7.4586
- Gebauer D, Li J, Jögl G, Shen Y, Myszka DG, Tong L. Crystal structure of the PH–BEACH domains of human LRBA/BGL. *Biochemistry.* 2004;43(47):14873–14880. doi: 10.1021/bi049498y
- Dyomin VG, Chaganti SR, Dyomina K, Palanisamy N, Murty VV, Dalla-Favera R, Chaganti RS. BCL8 is a novel, evolutionarily conserved human gene family encoding proteins with presumptive protein kinase A anchoring function. *Genomics.* 2002;80(2):158–165. doi: 10.1006/geno.2002.6822
- Charbonnier LM, Janssen E, Chou J, Ohsumi TK, Keles S, Hsu JT, et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked–like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):217–227. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.019
- Moreau K, Ravikumar B, Renna M, Puri C, Rubinsztein DC. Autophagosome precursor maturation requires homotypic fusion. *Cell.* 2011;146(2):303–317. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.023
- Jaramillo CM, Vargas CM. Dissecting the localization of lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein (LRBA) in the endomembrane system. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(1):8–17. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.011
- Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015;349(6246):436–440. doi: 10.1126/science.aaa1663
- Yang L, Xue X, Chen X, Wu J, Yang X, Xu L, et al. Abatacept is effective in Chinese patients with LRBA and CTLA4 deficiency. *Genes Dis.* Forthcoming 2020. doi: 10.1016/j.gendis.2020.03.001
- Burns SO, Zenner HL, Plagnol V, Curtis J, Mok K, Eisenhut M, et al. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1428–1432. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.035

Информация об авторах / Information about the authors

Латышева Татьяна Васильевна, зав. отделением иммунопатологии и интенсивной терапии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: tv.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

Латышева Елена Александровна, старший научный сотрудник отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: ea.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>

Tatyana V. Latysheva, head of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: tv.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

Elena A. Latysheva, chief researcher of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: ea.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>

Сетдикова Наиля Харисовна, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.
E-mail: nh.setdikova@nrcii.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>

Есаулова Дарья Ростиславовна, ординатор отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Nailya Kh. Setdikova, senior researcher of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: nh.setdikova@nrcii.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>

Daria R. Esaulova, medical resident of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Д.Р. Есаулова; написание текста – Д.Р. Есаулова; редактирование – Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

D.R. Esaulova contributed to data collection, interpreted the results, drafted the manuscript. T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1371>

Особенности пыльцевой сенсibilизации при коморбидности сезонного аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

© Н.С. Ираклианова¹, Э.Б. Белан¹, С.В. Туркина¹, А.А. Панина^{1,2}, Т.Л. Садчикова¹, А.С. Кляусов¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; г. Волгоград, Российская Федерация

² Консультативно-диагностическая поликлиника № 2; г. Волгоград, Российская Федерация

ВВЕДЕНИЕ: При коморбидности аллергические заболевания и патология желудочно-кишечного тракта могут оказывать влияние на течение друг друга.

ЦЕЛЬ: Изучить особенности пыльцевой сенсibilизации у больных с сочетанием сезонного аллергического ринита (САР) и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ВЗВОЖКТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследование включены 112 взрослых пациентов с САР, постоянно проживающих в г. Волгограде; наличие круглогодичных симптомов и/или сенсibilизация к круглогодичным аллергенам были отнесены к критериям невключения. 31/112 больных имел *H. pylori*-негативные и 38/112 – *H. pylori*-позитивные ВЗВОЖКТ (*H. pylori*«-»- и *H. pylori*«+»-ВЗВОЖКТ соответственно), 43/112 пациента без гастропатологии составили группу сравнения. В ходе исследования было выполнено кожное прик-тестирование с тремя группами пыльцевых аллергенов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: 75,9% больных имели сенсibilизацию к аллергенам сорных трав; сенсibilизация к пыльце луговых трав в зависимости от вида растений встречалась в 1,5–3 раза реже, к пыльце березы имела место у 10,5% (4/38). У больных с сочетанием САР и *H. pylori*«-»-ВЗВОЖКТ частота сенсibilизации к пыльце полыни и цикламены была сопоставимой по частоте с группой сравнения, реже имела место сенсibilизация к аллергенам лебеды и амброзии. Сенсibilизация пациентов при коморбидности САР с *H. pylori*«+»-ВЗВОЖКТ не имела значимых различий с остальными группами, за исключением более редких положительных результатов тестирования с аллергенами пыльцы подсолнечника и кукурузы по отношению к группе сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В спектре пыльцевой сенсibilизации взрослых пациентов с САР, постоянно проживающих в г. Волгограде, доминируют аллергены пыльцы сорных трав. При сочетании САР с *H. pylori*«-»-ВЗВОЖКТ реже встречается сенсibilизация к пыльце лебеды и амброзии, но чаще к аллергенам луговых трав; можно предположить, что заболевания органов желудочно-кишечного тракта являются предрасполагающим фактором для сенсibilизации к аллергенам, имеющим перекрестные связи с часто употребляемыми растительными продуктами. Различия между пациентами группы сравнения и больных с *H. pylori*«-»-ВЗВОЖКТ практически нивелируются у *H. pylori*-позитивных, вероятно, за счет иммуномодулирующего действия инфекционного агента.

Ключевые слова: аллергический ринит, поллиноз, сенсibilизация, желудочно-кишечный тракт, *H. pylori*, пыльцевые аллергены, аллергены пыльцы сорных трав, аллергены пыльцы луговых (злаковых) трав, аллергены пыльцы деревьев

Для цитирования: Ираклианова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Панина А.А., Садчикова Т.Л., Кляусов А.С. Особенности пыльцевой сенсibilизации при коморбидности сезонного аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1371>

The features of the pollen sensitization in seasonal allergic rhinitis patients with gastrointestinal tract inflammatory diseases comorbidity

© N.S. Iraklionova¹, E.B. Belan¹, S.V. Turkina¹, A.A. Panina^{1,2}, T.L. Sadchikova¹, A.S. Klyausov¹

¹ Volgograd State Medical University; Volgograd, Russian Federation

² Consultative Diagnostic Clinics № 2; Volgograd, Russian Federation

Для корреспонденции

Белан Элеонора Борисовна,
Российская Федерация, 400131, г. Волгоград,
площадь Павших Борцов, д. 1.
E-mail: belan.eleonora@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>

For correspondence

Eleonora B. Belan,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131,
Russian Federation.
E-mail: belan.eleonora@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>

Статья поступила 18.05.2020 г.
Received: 18.05.2020 г.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020 г.

Рекомендована к публикации
О.Г. Елисютиной

BACKGROUND: Allergic diseases and gastrointestinal tract diseases can influence on the natural course of each other. **AIM:** To study the sensitization profile in patients with comorbidity of seasonal allergic rhinitis (SAR) and upper gastrointestinal tract inflammatory diseases (UGITID).

MATERIALS AND METHODS: 112 adult residents of Volgograd city suffering from SAR but without perennial symptoms and sensitization to indoor allergens have been included in the study. 31/112 patients had *H. pylori*-negative and 38/112 *H. pylori*-positive UGITID. Control group consisted of 43/112 patients without gastrointestinal diseases. Skin prick-testing with 3 groups of pollen allergens have been carried out.

RESULTS: 75.9% of patients were sensitized to weed pollen; sensitization to grass pollen was in 1.5–3 times less, and 10.5% of patients (4/38) had positive tests with birch pollen. The sensitization to quinoa and ragweed in SAR and *H. pylori*«-»-UGITID patients was comparable with control group but less common with wormwood, sumpweed allergens. The sensitization in SAR patients and *H. pylori*«+»-UGITID was similar to the control group, but positive SPT with sunflower and corn allergens were rare then in control group.

CONCLUSION: Weed pollen allergens prevail in sensitization spectrum of adult Volgograd residents with SAR. Sensitization to goose-foot and ragweed is common less in SAR patients and *H. pylori*«-»-UGITID but to graminea grass and birch pollen is more often. It may be supposed that the UGITID are predisposing factors to the sensitization to cross-reacting plant food allergens. At the same time supposed immunomodulating action of *H. pylori* make the differences between AR patients with *H. pylori*«+»-UGITID or *H. pylori*«-»-UGITID minor.

Keywords: allergic rhinitis, sensitization, pollinosis, gastrointestinal tract, *H. pylori*, pollen allergens, graminea grass allergens, wormwood allergens, tree allergens

For citation: Iraklionova NS, Belan EB, Turkina SV, Panina AA, Sadchikova TL, Klyausov AS. The features of the pollen sensitization in seasonal allergic rhinitis patients with gastrointestinal tract inflammatory diseases comorbidity. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):57–63. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1371>

Индивидуальный подход к больному требует углубленного изучения как клинической картины основной патологии, так и сопутствующих заболеваний, что будет способствовать более качественной диагностике и рациональному лечению. Это диктует необходимость участия в обследовании пациента специалистов различного профиля, хотя сосуществование у одного больного целого спектра болезней учитывается не всегда, и больные получают лечение только по стандартам профильного заболевания.

Тесная связь иммунопатогенетических механизмов и патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на сегодняшний день не вызывает сомнения. Так, с одной стороны, в патогенезе гастроинтестинальной патологии доказана возможность участия не только пищевых, но и аэроаллергенов [1, 2]. С другой стороны, на течение аллергического заболевания может оказывать влияние природа патологии ЖКТ и/или сопутствующие факторы (аутоиммунные процессы, инфекции и т. д.) [1, 3], при этом данные различных исследователей об их взаимосвязи часто конфликтны или неоднозначны. Так, авторы систематического обзора «Food allergy and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review» пришли к выводу о невозможности сделать однозначный вывод о взаимосвязи инфекции и пищевой аллергии у взрослых вследствие множественности патогенетических взаимосвязей между инфекционным агентом и пациентом с аллергопатологией [4].

Целью настоящего исследования была оценка спектра пыльцевой сенсибилизации больных сезонным аллергическим ринитом (САР) в зависимости от наличия у них воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ВЗВОЖКТ), связанных или не связанных с *H. pylori*.

Материалы и методы

Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного аналитического исследования в параллельных группах на базе ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» г. Волгограда.

В исследование включены 43 человека в возрасте от 18 до 40 лет с САР и 69 – с сочетанием САР и ВЗВОЖКТ.

Все больные были разделены на 3 группы. Первую (I; группа сравнения; n=43) составили пациенты с САР без признаков патологии ЖКТ; вторую (II; n=31) – пациенты с сочетанием САР и *H. pylori*-неассоциированных ВЗВОЖКТ; третью (III; n=38) – пациенты с *H. pylori*-позитивными ВЗВОЖКТ и САР. Больные, имевшие круглогодичные симптомы ринита, а также сенсибилизацию (в том числе латентную) к бытовым, грибковым, эпидермальным аллергенам, в исследование не включались.

Диагностика САР осуществлялась в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергического ринита» (2018) [5].

Кожные prick-тесты выполнялись с использованием аллергенов пыльцы деревьев, злаковых (луго-

вых) и сорных трав (НПО «Микроген» Минздрава России, г. Ставрополь) [6].

Обследование и лечение больных с ВЗВОЖКТ осуществлялось врачом-гастроэнтерологом. Заключение о наличии связи заболевания с *H. pylori* делалось им же согласно «Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (2018) [7].

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США).

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Распределение показателя считали нормальным при уровне значимости $p > 0,05$.

Для количественной характеристики дискретных показателей [(при оценке кожных проб в +(1) – ++++(4)] использовали медиану с интерквартильным размахом (Me [Q_1 ; Q_3]).

Для сравнения частот в двух независимых группах объектов исследования применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 (в зависимости от численности группы). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследование одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом (протокол № 257-2016, заседание РИЭК от 01 апреля 2016 г.), обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Волгоградская область расположена в трех климатогеографических зонах: лесостепной, степной и степной, переходящей в полупустыню (см. рисунок). 80% области (включая г. Волгоград) расположено в степной и степной/полупустынной зоне, растительность которой представлена в основном злаковыми и сорными травами [8, 9]. Непосредственно напротив города на левом берегу р. Волги начинается Волго-Ахтубинская пойма с соответствующим характером пойменной растительности. В этой местности находится много дачных участков, и произрастающие на них виды растений также могут оказывать влияние на спектр пыльцевой сенсibilизации больных.

Полученные нами данные приведены в таблице. Как показало исследование, в структуре пыльцевой сенсibilизации жителей г. Волгограда с САР более чем в $\frac{3}{4}$ случаев [75,9% (85/112)] значимы аллергены 2 и более групп, при этом наличие ВЗВОЖКТ не оказывает влияния на частоту поливалентной сенсibilизации (соответственно 79,1; 67,7 и 81,6% в I, II и III группах). Выраженность кожных проб не имела различий между группами, поэтому приведены суммарные данные тестирования.

Положительные пробы с аллергенами пыльцы сорных трав имели 82,5% (85/103) пациентов с САР, при этом не только их выраженность была максимальной, но и встречалась наиболее часто [96,5% (82/85)] во всех группах. Это согласуется с данными, полученными другими авторами [8], и обусловлено как широкой представленностью видов *Artemisia* в регионе (не менее 23), так и длительным периодом их пыления (с июня по октябрь, в сумме 150 дней в году) [8].

В настоящем исследовании сенсibilизация к пыльце полыни, а также циклахены с одинаковой частотой встречались у пациентов как с сочетанием САР и ВЗВОЖКТ, так и без патологии ЖКТ. При анализе особенностей сенсibilизации к другим сорным травам оказалось, что по сравнению с контрольной у больных II группы в 1,5 раза реже регистрируются положительные пробы с аллергенами пыльцы лебеды и амброзии, а у III – подсолнечника. Необходимо отметить, что положительные пробы с пыльцой амброзии во всех случаях сочетались с положительными результатами тестирования с аллергенами других сорных трав.

Вместе с тем оказалось, что у пациентов с *H. pylori*-неассоциированными ВЗВОЖКТ (II группа) в 1,5–2 раза чаще имели место положительные результаты тестирования с аллергенами пыльцы злаковых растений (ежа, тимофеевка, рожь). Можно предположить, что повышенная проницаемость слизистой при ВЗВОЖКТ облегчает формирование сенсibilизации к перекрестно реагирующим аллергенам пищевых продуктов растительного происхождения, присутствие которых в рационе может индуцировать и/или поддерживать воспаление в слизистой ЖКТ. Это согласуется с более высоким для данной группы пациентов сывороточным уровнем ИЛ-4 (вне сезона пыления) и общего IgE, что показано нами ранее [10].

Обращает внимание также более высокая частота сенсibilизации к аллергенам пыльцы березы среди пациентов с *H. pylori*-негативными ВЗВОЖКТ по сравнению с пациентами без патологии ЖКТ. Учитывая крайне ограниченное количество березы в регионе, данный факт представляет интерес для дальнейшего изучения, в том числе с позиций перекрестной реактивности с продуктами растительного происхождения.

Группы больных с ВЗВОЖКТ вне зависимости от наличия *H. pylori* по частоте сенсibilизации к аллергенам луговых (злаковых) трав были сопоставимыми. Единственным отличием *H. pylori*-позитивных пациентов была значительно более редкая, чем в I группе, сенсibilизация к пыльце кукурузы, а относительно *H. pylori*-негативных пациентов в 1,7 раза реже встречалась сенсibilизация к пыльце ржи и в 3 раза – березы.

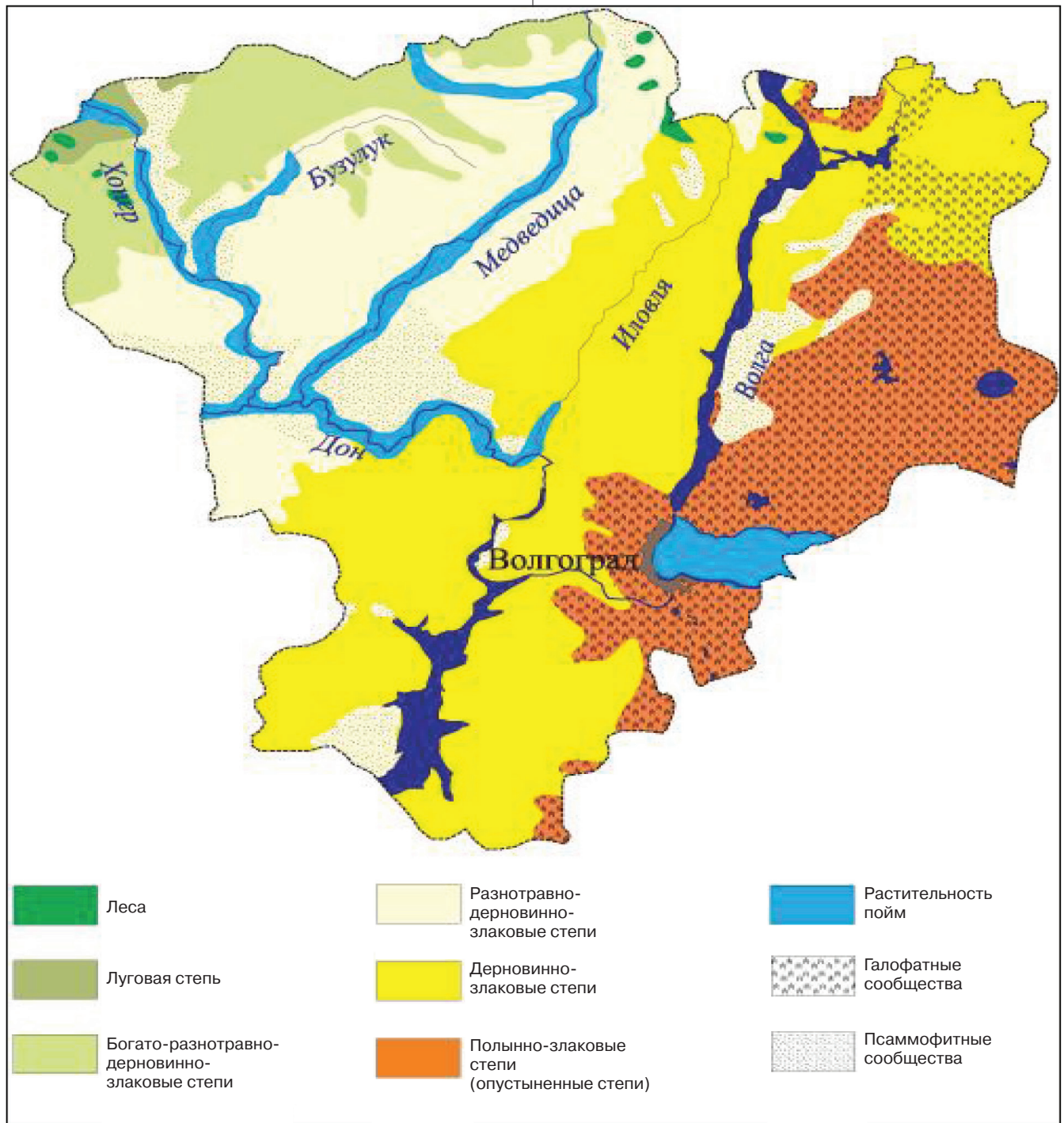


Рисунок. Почвенно-растительная характеристика Волгоградской области
 Из открытого источника [https://yandex.ru/images/search?from=tabbar&text=волгоградская%20область%20карта%20растительность&p=2&pos=152&rpt=simage&img_url=https%3A%2F%2Fstatic.oshkole.ru%2Feditor_images%2F1908.jpg]

Минимальные отличия спектра значимых аллергенов у *H. pylori*-положительных больных от пациентов группы сравнения при наличии более выраженных различий между последними и *H. pylori*-негативными больными подтверждает, на наш взгляд, существующие представления о протективной роли данного инфекционного агента в отношении аллергии за счет про-

мотирования Th1- и ослабления Th2-фенотипа иммунного ответа [4]. Если предположить, что в основе *H. pylori*-негативного воспаления слизистой желудка лежит IgE-зависимая реакция на продукты растительного происхождения (в частности, ржаную муку), то снижение частоты сенсибилизации у *H. pylori*-положительных больных выглядит вполне возможным.

Таблица. Спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам среди пациентов с САР

Аллерген	Выраженность в «+» Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Частота положительных проб (%)			
		Всего (n=112)	I группа (n=43)	II группа (n=31)	III группа (n=38)
Сорные травы					
Полынь	4 [3; 4]	80,4 (82/102)	85,0 (34/40)	69,2 (18/26)	83,3 (30/36)
Цикламена	3 [2; 4]	64,1 (66/103)	72,5 (29/40)	51,9 (14/27)	63,9 (23/36)
Амброзия	2 [1; 3]	65,0 (67/103)	77,5 (31/40)	51,9 (14/27) p ¹ =0,036	61,1 (22/36)
Лебеда	2 [1; 3]	68,4 (67/98)	80,0 (32/40)	50,0 (13/26) p ¹ =0,015	68,8 (22/32)
Подсолнечник	2 [1; 3]	60,8 (59/97)	72,5 (29/40)	62,9 (17/27)	43,3 (13/30) p ¹ =0,026
Злаковые (луговые) травы					
Ежа сборная	2 [2; 3]	52,6 (51/97)	42,1 (16/38)	70,4 (19/27) p ¹ =0,043	50,0 (16/32)
Овсяница	2 [2; 3]	44,4 (44/99)	31,6 (12/38)	50,0 (15/30)	54,8 (17/31)
Тимофеевка	2 [1; 3]	41,0 (41/100)	29,7 (11/37)	55,6 (15/27) p ¹ =0,044	41,7 (15/36)
Кукуруза	2 [2; 2,5]	50,0 (51/102)	68,6 (24/35)	45,2 (14/31)	36,1 (13/36) p ¹ =0,009
Пырей	2 [1,5; 3]	45,7 (43/94)	42,1 (16/38)	54,2 (13/24)	43,8 (14/32)
Райграс	3 [2; 4]	39,6 (38/96)	26,5 (9/34)	46,4 (13/28)	47,1 (16/34)
Костер	2 [2; 4]	42,9 (42/98)	32,4 (11/34)	57,1 (16/28)	41,7 (15/36)
Рожь	2 [1; 3]	46,7 (43/92)	38,2 (13/34)	66,7 (18/27) p ¹ =0,039 p ³ =0,039	38,7 (12/31)
Одуванчик	2 [1; 3]	28,4 (27/95)	31,4 (11/35)	29,2 (7/24)	25,0 (9/36)
Мятлик	2 [2; 4]	44,9 (44/98)	44,1 (15/34)	50,0 (15/30)	41,2 (14/34)
Полевица	2 [2; 4]	35,4 (35/99)	31,4 (11/35)	32,1 (9/28)	41,7 (15/36)
Лисохвост	3 [2; 3]	42,0 (42/100)	33,3 (12/36)	46,7 (14/30)	47,1 (16/34)
Деревья					
Ольха	1 [1; 2]	36,1 (35/97)	28,2 (11/39)	52,0 (13/25)	33,3 (11/33)
Береза	2 [2; 4]	18,0 (18/100)	10,5 (4/38)	37,0 (10/27) p ¹ =0,029 p ³ =0,030	11,4 (4/35)
Лещина	1 [1; 1]	20,8 (20/96)	11,4 (4/35)	40,7 (11/27) p ¹ =0,015	14,7 (5/34)
Дуб	1 [1; 2]	17,6 (16/91)	23,5 (8/34)	12,0 (3/25)	15,6 (5/32)
Ясень	2 [1;3]	18,5 (17/92)	11,8 (4/34)	23,1 (6/26)	21,9 (7/32)
Клен	2 [1; 2]	18,9 (18/95)	29,7 (11/37)	12,0 (3/25)	12,1 (4/33)

Примечание. p¹<0,05 в сравнении с группой I; p³<0,05 в сравнении с группой III.

Сенсибилизация к пыльце деревьев в целом для больных нашего региона в развитии САР значима гораздо менее, чем пыльца сорных и злаковых трав. Это подтверждается как слабой выраженностью кожных проб, так и меньшей частотой положительных результатов в целом. Учитывая то, что наиболее распространенными в регионе древесными породами являются вяз мелколистный, тополь и клен (искусственные посадки), в Заволжье – дуб и сосна, мы считаем, что высокую значимость сенсибилизации к пыльце березы у больных II группы, вероятно, надо изучать в дальнейшем с позиций перекрестной сенсибилизации к фруктам и овощам.

Заключение

Таким образом, у жителей г. Волгограда основной причиной САР является сенсибилизация к пыльце сорных трав, которая в $\frac{3}{4}$ случаев сочетается со значимостью аллергенов других групп. Среди сорных трав наиболее значимыми являются полынь, лебеда и циклахена. Сенсибилизация к пыльце луговых (злаковых) трав встречается несколько реже, при этом пробы имеют меньшую выраженность. Реже регистрируются положительные пробы с аллергенами луговых (злаковых) трав и деревьев. При сочетании САР с *H. pylori*-негативными ВЗВОЖКТ частота сенсибилизации к аллергенам сорных и луговых (злаковых) трав сопоставима, однако по сравнению с одним САР чаще регистрируются положительные пробы с аллергенами пыльцы березы и луговых (злаковых) трав, что нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loo E.X., Wang D.Y., Siah K.T. Association between irritable bowel syndrome and allergic diseases: to make a case for aeroallergen // *Int Arch Allergy Immunol*. 2020. Vol. 181. N. 1. P. 31–42. doi: 10.1159/000503629
2. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ramos M., Spengel J.M. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6. N. 5. P. 1528–1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010
3. Heck S., Al-Shobash S., Rapp D., Le D.D., Omlor A., Bekhit A., et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany // *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017. Vol. 27. N. 1. P. 28. doi: 10.1038/s41533-017-0026-x
4. Ma Z.F., Majid N.A., Yamaoka Y., Lee Y.Y. Food allergy and Helicobacter pylori infection: a systematic review // *Front Microbiol*. 2016. Vol. 7. P. 1232. doi: 10.3389/fmicb.2016.00368
5. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. М.: Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов, 2018. 23 с.
6. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656 с.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассо-

- циации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.
8. Чехонина И.В., Антонов Ю.В., Садчикова Т.Л. Региональные особенности спектра сенсибилизации при поллинозе. Календарь цветения растений Волгоградской области // *Российский Аллергологический Журнал*. 2008. № S1. С. 347–348.
 9. Брылев В.А., Жбанов Ф.И. *География и экология Волгоградской области*. Волгоград: Перемена, 2005. 260 с.
 10. Ираклионина Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Доценко А.М., Рудобаба Е.Л., Панина А.А., Мязин Р.Г. Особенности иммунного статуса пациентов с сочетанием аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020. № 1. С. 55–58. doi: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-55-58

REFERENCES

1. Loo EX, Wang DY, Siah KT. Association between irritable bowel syndrome and allergic diseases: to make a case for aeroallergen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):31–42. doi: 10.1159/000503629
2. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spengel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010
3. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):28. doi: 10.1038/s41533-017-0026-x
4. Ma ZF, Majid NA, Yamaoka Y, Lee YY. Food allergy and Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Front Microbiol*. 2016;7:1232. doi: 10.3389/fmicb.2016.00368
5. Илина НИ, Курбачева ОМ, Павлова КС, Польшнер СА. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Moscow: Rossiiskaya Assotsiatsiya Allergologov i Klinicheskikh Immunologov; 2018. 23 p. (In Russ.).
6. Haitov RM, Il'ina NI, editors. *Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 656 p. (In Russ.).
7. Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YK, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(1):55–70.
8. Chekhonina IV, Antonov YV, Sadchikova TL. Regional features of the spectrum of sensitization in hay fever. Flowering calendar of plants of the Volgograd region. *Russian Journal of Allergy*. 2008;(S1):347–348 (In Russ.).
9. Brylev VA, Zhbanov FI. *Geografiya i ekologiya Volgogradskoi oblasti*. Volgograd: Peremena; 2005. 260 p. (In Russ.).
10. Iraklionova NS, Belan EB, Turkina SV, Dotsenko AM, Rudobaba EL, Panina AA, Myazin RG. The features of the immune status of patients with combination of allergic rhinitis and inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract. *Vestnik VolgGMU*. 2020;(1):55–58 (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-55-58

Информация об авторах / Information about the authors

Ираклинова Наталья Сергеевна, ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Российская Федерация, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
E-mail: ins2904@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-260X>

Белан Элеонора Борисовна, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
E-mail: belan.eleonora@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>

Туркина Светлана Владимировна, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
E-mail: turkinasv@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Панина Анна Александровна, главный врач, ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» г. Волгограда, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 400081, г. Волгоград, ул. Ангарская, д. 114 а.
E-mail: godkota@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2750-8579>

Садчикова Татьяна Леонтьевна, доцент кафедры иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
E-mail: sadchikovatl@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-0196>

Кляусов Андрей Сергеевич, доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
E-mail: ak-flash@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1631-6010>

Natalia S. Iraklionova, assistant of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University. Address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.
E-mail: ins2904@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-260X>

Eleonora B. Belan, head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University MD, PhD, Professor. Address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.
E-mail: belan.eleonora@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>

Svetlana V. Turkina, professor of the Department of Internal Medicine of the Pediatrics and Dental Faculties, Volgograd State Medical University, MD, PhD. Address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.
E-mail: turkinasv@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Anna A. Panina, head of the Consultative Diagnostic Clinic № 2, Volgograd, PhD. Address: 114 a, Angarskaya, Volgograd, 400081, Russian Federation.
E-mail: godkota@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2750-8579>

Tatiana L. Sadchikova, associate professor of the Immunology and Allergology Department, Volgograd State Medical University, PhD. Address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.
E-mail: sadchikovatl@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-0196>

Andrey S. Klyausov, associate professor of the Immunology and Allergology Department, Volgograd State Medical University, PhD. Address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.
E-mail: ak-flash@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1631-6010>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – Н.С. Ираклинова, Э.Б. Белан, С.В. Туркина; сбор и обработка материала – Н.С. Ираклинова, Э.Б. Белан, С.В. Туркина, А.А. Панина, Т.Л. Садчикова, А.С. Кляусов; статистическая обработка данных – Н.С. Ираклинова, Э.Б. Белан; написание текста – Н.С. Ираклинова, Э.Б. Белан; редактирование – Э.Б. Белан, С.В. Туркина, А.А. Панина, Т.Л. Садчикова, А.С. Кляусов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

N.S. Iraklionova, E.B. Belan, S.V. Turkina conceptualized and designed the study. N.S. Iraklionova, E.B. Belan, S.V. Turkina, A.A. Panina, T.L. Sadchikova, A.S. Klyausov contributed to data collection, interpreted the results. N.S. Iraklionova, E.B. Belan conducted the statistical analyses. N.S. Iraklionova, E.B. Belan drafted the manuscript. E.B. Belan, S.V. Turkina, A.A. Panina, T.L. Sadchikova, A.S. Klyausov edited the draft of the manuscript.

All authors have provided important intellectual input and contributed considerably to the analyses and manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1385>

План ведения пациентов, получающих сублингвальную аллерген-специфическую терапию аллергеном пыльцы березы, и поддержание комплаентности пациентов

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

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ВВЕДЕНИЕ: К недостаточному эффекту сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (сЛАСИТ) приводит в первую очередь несоблюдение режима лечения и преждевременное прекращение лечения.

ЦЕЛЬ: Определение частоты выбывания пациентов при проведении сЛАСИТ пыльцой березы по предсезонно-сезонному протоколу у детей и проведение анализа причин досрочного прерывания терапии, а также апробация повизитного Плана ведения пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проанализировано 332 случая проведения сЛАСИТ пыльцой березы у детей. У 290 пациентов (72,1% мальчики) в возрасте 5–18 лет (9,82 года [5,93; 14,67]) проведена сЛАСИТ пыльцой березы в 2012–2019 гг. 42 пациента получали в 2017–2019 гг. сЛАСИТ в соответствии с Планом (69% мальчики), возраст 8,95 года [5,38; 11,79].

РЕЗУЛЬТАТЫ: Отмечена низкая частота выбывания с лечения в 1-й и 2-й год терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают его). Однако лишь 63,1% завершают 3 года терапии, и 11% – 4 года терапии. Показана большая эффективность сохранения пациентов у опытных аллергологов. Внедрение Плана повысило удержание пациентов в лечении на 3-м году лечения до 82,9% ($p=0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Подтверждены основные причины выбывания пациентов с лечения: сомнения в эффективности, стоимость и побочные действия. Показана низкая частота выбывания пациентов с лечения сЛАСИТ пыльцой березы по результатам 1 и 2 лет терапии, но лишь небольшая доля пациентов (11%) получает 4 и более курсов терапии. Повизитный план оптимизирует график ведения пациента на сЛАСИТ пыльцой березы; позволяет снизить выбывание пациентов с лечения и может быть рекомендован для практического здравоохранения.

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

Для цитирования: Трусова О.В., Камаев А.В., Макарова И.В. План ведения пациентов, получающих сублингвальную аллерген-специфическую терапию аллергеном пыльцы березы, и поддержание комплаентности пациентов // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 64–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1385>

Patient management plan for sublingual allergen specific immunotherapy with birch pollen allergen and the maintenance of patient compliance

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

Pavlov First Saint Petersburg Medical University; Saint Petersburg, Russian Federation

BACKGROUND: Sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) inefficiency is mainly caused by non-compliance with the treatment regimen and premature treatment termination.

AIM: Frequency and causes of dropouts determination in children receiving SLIT with birch pollen according to the pre-seasonal protocol, and approbation of the developed visit-to-visit patient management plan (Plan).

Для корреспонденции

Трусова Ольга Валерьевна,
Российская Федерация, 197022,
г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
E-mail: o-tru@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

For correspondence

Olga V. Trusova,
6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022,
Russian Federation.
E-mail: o-tru@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

Статья поступила 19.06.2020 г.
Received: 19.06.20
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

MATERIALS AND METHODS: 332 cases of treatment with birch pollen in children are analyzed. 290 patients (72.1% boys, aged 5–18 years (9.82 years [5.93; 14.67]), received SLIT with birch pollen in 2012–2019. 42 patients received SLIT according to the Plan (69% boys, 8.95 years old [5.38; 11.79]) in 2017–2019.

RESULTS: A low dropout frequency was noted in the 1st and 2nd year of therapy (2 years after the start of treatment, 85% patients continue it). However, only 63.1% complete 3 years of therapy, and 11% – 4 years of therapy. It has been shown that experienced allergists have more efficient patient retention. The implementation of the Plan increased patient retention in treatment at the 3rd year of treatment up to 82.9% ($p=0.02$).

CONCLUSION: The study confirmed the main reasons for the withdrawal of patients from SLIT: doubts about the effectiveness, cost and side effects. A low dropout frequency was shown according to the results of the 1st and 2nd years of therapy, but only a small proportion of patients (11%) receive 4 or more courses of therapy. Visit-to-visit Plan optimizes the patient's management, reduces patients' withdrawal from treatment and can be recommended for practical healthcare.

Keywords: allergenspecific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, compliance, children

For citation: Trusova OV, Kamaev AV, Makarova IV. Patient management plan for sublingual allergen specific immunotherapy with birch pollen allergen and the maintenance of patient compliance. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):64–73.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1385>

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) – неизлечимы на современном уровне медицинских возможностей. Для правильного восприятия этих хронических заболеваний важно понятие «естественное течение заболевания».

При БА и АР течение заболевания после дебюта и становления болезни характеризуется как постоянное или волнообразное на протяжении многих лет. Также характерно прогрессирование: нарастание тяжести симптомов со временем, удлинение периодов обострения, расширение спектра сенсибилизации, нарастание потребности в фармакопрепаратах, необходимых для поддержания контроля заболевания [1, 2].

Типичный вариант прогрессирования у больного АР – это формирование БА [2]. В частности, при пылевом рините у детей характерная динамика заболевания состоит в присоединении кашля, бронхообструктивного синдрома на 3-й, 4-й сезоны цветения от дебюта заболевания, что сопровождается в дальнейшем развитием типичной картины пылевой БА [3].

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. Не существует доказательств того, что применение любого из видов фармакотерапии позволяет затормозить формирование БА у пациентов с АР [1, 2].

Данные об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при АР и БА у взрослых и у детей в равной степени относятся к инъекционной и к сублингвальной АСИТ (слаСИТ) [4–7]. Эффект АСИТ выражается в уменьшении клинических симптомов у больного при контакте с аллергеном [4]. Более того, АСИТ – единственный способ изменить естественное течение

заболевания и затормозить прогрессирование, что прямо 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].

Особенность метода АСИТ – медленное формирование стойкого терапевтического эффекта и необходимость в длительном систематическом лечении.

Убедительно показана дозозависимость эффекта АСИТ: для получения максимального, долгосрочного эффекта необходимы и достаточно высокая ежедневная доза терапии, и поддержание лечения без неоправданных перерывов [5]. Большинство экспертов на основании проведенных мета-анализов считают, что АСИТ должна проводиться не менее 3 лет (и, как правило, не более 5 лет) [5].

Наиболее значимые «технические» проблемы при проведении слаСИТ – комплаентность пациентов и продолжение лечения на протяжении нескольких лет. Эта проблема одинаково существенна для пациентов всех возрастов [8]. Факторы, отрицательно влияющие на продолжительность лечения, – сопутствующие заболевания, перемена места жительства пациента, стоимость лечения, отсутствие эффекта, побочные действия АСИТ [8].

По данным контролируемых клинических исследований, комплаенс пациентов, получающих слаСИТ, довольно высок, а процент выбывания невелик. Так, по данным 81 исследования (суммарно 9998 пациентов), выбывание пациентов составило 14% [9].

Однако ситуация в реальной клинической практике принципиально отличается от контролируемых исследований.

По данным Savi, в первые 4 мес слаСИТ (пыльцевыми аллергенами по предсезонно-сезонному

протоколу) прекращают лечение не менее 30% пациентов, преимущественно в связи с побочными эффектами терапии [10].

По данным производителей, имеющих возможность проследить выдачу именных рецептов на аллерговакцины пациентам, многие пациенты прекращают начатую слАСИТ и, как правило, на первом году терапии. В Италии количество выкупленных препаратов по рецептам 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].

В исследовании, проведенном в Голландии, оценены данные 3690 пациентов, начавших слАСИТ в 1994–2009 гг. Лишь 7% пациентов, находившихся на слАСИТ, выполнили требуемый минимум (3 года терапии), а средняя продолжительность терапии составила 7 мес (для сравнения: у пациентов на инъекционной АСИТ в том же исследовании – 20 мес). Авторы подчеркивают крайнюю необходимость разработки методов сохранения пациентов в лечении [12].

В мире предлагаются инструменты поддержания комплаенса пациентов, получающих слАСИТ (будильник на мобильном телефоне, напоминания через SMS, мобильные приложения) [5]. Однако эти инструменты направлены на профилактику 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].

Savi и соавт. внедрили комплексный план поддержания пациентов в лечении, включавший образовательные материалы для пациентов и строгий график контрольных визитов. Показано, что выбывание пациентов за первые 4 мес лечения составило всего 5% (в контрольной группе 18%, различия статистически значимы), а после 1 года АСИТ выбывание оставило 12 и 35% соответственно (различия статистически значимы) [10].

В крупном проспективном («в реальной жизни») исследовании, проведенном Vita и соавт., 300 детей получали слАСИТ пылью трав и клещами домашней пыли. В группе пациентов, совершавших плановые визиты к врачу каждые 3 мес (4 раза в год), выбывание из лечения составило на первом году лечения 8%, на втором году лечения – 10%. Выбывание у пациентов, которым был назначен лишь один контрольный визит в год, составило 29 и 41% соответственно. При оценке полученных данных необходимо учесть, что все пациенты в этом исследовании получали полную (!) компенсацию стоимости аллерговакцин от государства (Сицилия, Италия). Таким образом, сохранение пациентов в лечении намного лучше, если пациент чаще совершает плановые визиты к врачу [13].

Современные руководства рекомендуют: образовательную работу, раскрывающую для пациента принципы АСИТ, напоминания о ежедневных домашних дозах, плановые контакты с пациентом не реже 1 раза в 3 мес при проведении слАСИТ для поддержания мотивации к лечению и профилактики выбывания [5].

Необходимо отметить, что крупных отечественных исследований по данной проблеме не проводилось. Российские Федеральные клинические рекомендации не регламентируют частоту осмотров и бесед с пациентом, получающим слАСИТ. Согласно клиническим рекомендациям, важно, чтобы пациент посещал врача как минимум три раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов [4], но эта рекомендация относится к теме обеспечения высокой безопасности терапии.

Целью нашего исследования стало определение частоты выбывания пациентов при проведении слАСИТ пылью березы по предсезонно-сезонному протоколу у детей и проведение анализа причин досрочного прерывания терапии, а также апробация разработанного повизитного плана ведения пациента, находящегося на слАСИТ (далее – «План»), для оптимизации клинического наблюдения и сохранения пациентов в лечении.

Материалы и методы

Исследование проведено в детских аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга (главный внештатный детский аллерголог – канд. мед. наук доцент И.В. Макарова).

В исследование включали детей в возрасте от 5 до наступления 18 лет с поллинозом (ринит, риноконъюнктивит) и БА, вызванными сенсibilизацией к пыльце березы. 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 по предсезонно-сезонному протоколу (начало курса лечения: январь; окончание курса лечения: июнь) с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактом пыльцы березы 300 ИР/мл, применяемых по методике, рекомендованной производителем. Поддерживающую дозу определяли индивидуально, максимально – 240 ИР/сут, ежедневно.

Данные для обработки собирали методом сплошного анкетирования детских аллергологов Санкт-Петербурга, проводящих 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. Фиксировали также опыт проведения слАСИТ у врача (в годах к моменту начала лечения пациента, вошедшего в статистическую обработку).

Для сравнения результатов формировали группы пациентов в зависимости от стажа наблюдающего врача; группа 1 — пациенты «опытных» аллергологов, имеющих стаж проведения слАСИТ от 6 лет и более, группа 2 — пациенты «начинающих» аллергологов, при стаже работы с слАСИТ от 0 до 5 лет включительно.

Для оптимизации проведения слАСИТ пылью березы 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 помимо данных о показаниях к АСИТ и


отсутствии противопоказаний, что с пациентом обсуждены ближайшие вакцинации от инфекционных заболеваний, выдан рецепт на алерговакцину, разъяснены условия хранения алерговакцины. В конце визита заложено напоминание пациенту о явке для первого введения алерговакцины под наблюдением аллерголога.

В шаблоне визита 2 (для первого введения алерговакцины) 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 от введения первой дозы. Цели визита: определение оптимального режима поддерживающей терапии, выявление нежелательных явлений терапии и рекомендации по их преодолению, профилактика выбывания пациента с лечения. Пациенту разъясняют продолжительность курса (обычно до июня).

Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза

Визит 1: «__» __ 20__



ОКОНЧАНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ И НАЗНАЧЕНИЕ АСИТ

Пациенту (ФИО) _____ установлен диагноз:

Аллергический ринит тяжелый среднетяжелый легкий, ремиссия

Бронхиальная астма среднетяжелая легкая, ремиссия

Подтверждена сенсibilизация к пыльце берёзы КАП (__ / __ мм), sIgE (__ МЕ/мл)

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

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


Даны рекомендации по хранению и транспортировке

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

Врач _____ (подпись, м.п.)

Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза

Визит 3: «__» __ 20__



НАЗНАЧЕНИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ

Нежелательные реакции на лечение Сталораль пылью березы выявлены? Да Нет

Если да, укажите дату, длительность и форму реакции: _____

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


Даны рекомендации по **ежедневному** приему препарата в дозе __ нажатий фиолетового флакона 300 ИР/мл, не менее, чем до начала июня текущего года

Явка с использованным препаратом, в интервале **25 апреля – 20 мая 20__**

Врач _____ (подпись, м.п.)

Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза

Визит 2: «__» __ 20__ НАЧАЛО АСИТ



По результатам физикального осмотра (в т.ч. слизистой полости рта) пациент допущен к приему первой дозы Сталораль пылью березы.

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; прекращать прием при появлении реакции на препарат либо при ОРВИ

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

Врач _____ (подпись, м.п.)

Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза

Визит 4: «__» __ 20__



ОСМОТР В ПИК ЦВЕТЕНИЯ (может быть заключительным)

Нежелательные реакция на лечение Сталораль пылью березы выявлены? Да Нет

Если да, укажите дату, длительность и форму реакции: _____

Терапия поллиноза:

Препарат	Доза	Сроки начала и окончания

Перерывы в применении Сталораль Да Нет. Если да, суммарно длительность перерывов __ недель. **Использовано __ флаконов 300 ИР/мл.**


Рекомендован ежедневный прием __ нажатий фиолетового флакона 300 ИР/мл Сталораль береза, не менее, чем до «__» июня текущего года

Явка с использованным препаратом, в интервале 10-30 июня 20__

Врач _____ (подпись, м.п.)

Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза

Визит 5: «__» __ 20__



ОКОНЧАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ (может быть проведен по телефону)

Составлен Эпикриз по результатам курса лечения препаратом Сталораль алерген пылью березы

Врач _____ (подпись, м.п.)

Рис. 1. План ведения пациента, получающего слАСИТ пылью березы

Визит 4 назначается в разгар цветения березы (конец апреля – первая декада мая для Санкт-Петербурга). Цели визита: оценка состояния пациента, обострения поллиноза и потребности в фармакотерапии (эти данные будут использованы при оценке эффективности слАСИТ). Оценивается приверженность лечению по расходу флаконов аллерговакцины.

При завершении курса лечения составляется Эпикриз в качестве необходимой документации на пациента, получающего длительное, этапное лечение (рис. 2).

Этапный эпикриз после курса АСИТ Staloral берёза

Дата «___» _____ 20__ г.

Пациенту _____ «___» _____ г.

В 20__ году проведен 1 2 3 4 5 курс лечения Staloral береза, с «___» _____ 20__ г.

Поддерживающая доза: 2 3 4 нажатия 300 ИР/мл, ежедневно /другое _____

Переносимость лечения: отличная хорошая удовлетворительная

Прерывания нет да, указать длительность и причины: _____

Дата окончания терапии «___» июня 20__ г. Истрачено _____ флаконов 300 ИР/мл

Жалобы в пик цветения: не было единичные контролируемые яркая клиника поллиноза

Фармакотерапия (укажите дозы и сроки использования): антигистаминны инГКС АЛТР

Эффект лечения: отличный хороший удовлетворительный отсутствует

Рекомендации: явка в январе 20__ г. для ___ курса АСИТ лечение завершено после ___ курсов.

Врач _____ (подпись, м.п.)

Рис. 2. Этапный эпикриз после курса АСИТ Staloral береза

Эпикриз также содержит минимальную область для заполнения и облегчает выбор ответа из готовых вариантов, что экономит время врача. Формат эпикриза позволяет при начале нового курса слАСИТ мгновенно восстановить все необходимые сведения о проведенном ранее лечении (даты, рабочие дозы, переносимость, эффективность и особенности). Сведения о количестве истраченных флаконов аллерговакцины сохраняют для оценки комплаенса и для лучшей организации лечения в следующем году. Эпикриз содержит рекомендацию пациенту о сроках начала следующего курса слАСИТ.

План ведения применяли в течение трех лет (2017–2019 гг.) в 5 аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга. В этих 5 кабинетах работают

6 детских аллергологов, имеющих различный (от 3 до 10 лет) опыт проведения слАСИТ.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Данные представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки ($\pm s$), в некоторых случаях в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий результатов выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В основную группу включены 290 пациентов детского возраста: 72,1% (209 человек) мальчики, 27,9% – девочки, медиана возраста 9,82 года [5,93; 14,67], доля пациентов с БА – 31% (90 детей, 90% из них, 81 человек, мальчики), получавших лечение слАСИТ пылью березы в период с 2012 по 2019 г.

42 пациента получали лечение у аллергологов, применявших при ведении пациентов План: 69% (29 человек) мальчики, 31% – девочки, медиана возраста 8,95 года [5,38; 11,79], доля пациентов с БА – 40,5% (17 детей, 88,2% мальчики). Эти пациенты прошли 3 предсезонно-сезонных курса слАСИТ пылью березы в 2017–2019 гг.

Таким образом, всего проанализировано 332 клинических случая.

Обработка полученных данных анкетирования и выборочная верификация историй болезни проведены в период с октября 2018 г. по май 2019 г.

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

В целом по группе пациентов необходимо отметить низкую частоту выбывания с лечения по результатам 1 и 2 лет терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают его). Однако далеко не все пациенты (лишь 63,1%) завершают 3 года терапии. Лишь небольшая часть пациентов (в среднем 11%) проходит 4 года терапии.

Таблица 1. Сохранение пациентов на лечении слАСИТ пылью березы

Сохранение пациентов на лечении, % от исходного числа		1 год	2 года	3 года	4 года
Группа пациентов в целом (n=290)	Среднее значение	92,75862	85	63,10892	11,03448
	SD	6,2	5,7	5,1	4,4
Пациенты опытных врачей (n=130)	Среднее значение	92,30769	85,12821	69,97863	18,46154
	SD	5,9	5,1	4,3	2,9
Пациенты «начинающих» врачей (n=160)	Среднее значение	93,125	84,89583	57,52728	5
	SD	7,3	6,9	6,2	1,8

В графическом представлении данных (рис. 3) становится очевидной бóльшая эффективность сохранения пациентов у опытных аллергологов. Различия достигают статистической значимости на сроках лечения в 3 и 4 года (при сравнении результатов группы 1 и группы 2 в 3-й год лечения $p=0,031$; в 4-й год лечения $p=0,0001$).

ности представляют недисциплинированность пациента, финансовые затраты семьи на лечение, а также сомнения в эффективности лечения. Нежелательные явления терапии имеют одинаково существенное значение для опытных и начинающих врачей.

Основные причины выбывания пациентов с терапии на 3-м и 4-м году лечения представлены в

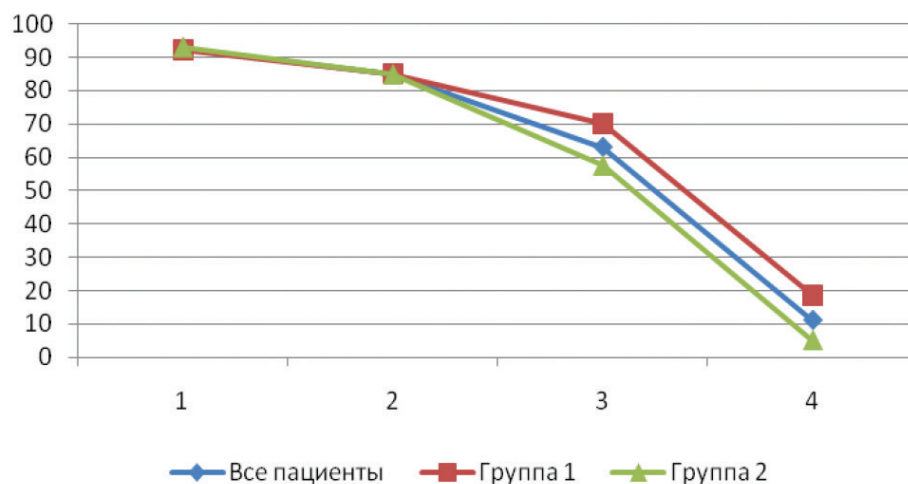


Рис. 3. Сохранение пациентов на лечении слАСИТ пылью березы в общей группе пациентов и у пациентов, наблюдающихся у «опытных» аллергологов (группа 1) и «начинающих» аллергологов (группа 2); * $p=0,03$; ** $p=0,0001$

Основные причины выбывания пациентов с терапии на 1-м и 2-м году лечения представлены в табл. 2. Для пациента могло иметь значение более одной причины одновременно.

табл. 3. Для пациента могло иметь значение более одной причины одновременно.

Среди причин выбывания пациентов в третий и четвертый год лечения наибольшее значение име-

Таблица 2. Причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пылью березы в первый и второй год лечения (в %)

Причины	A	B	C	D	E	F	G
Группа пациентов в целом (n=290)	24,1	37,9	48,3	37,9	20,7	41,4	24,1
Пациенты «опытных» врачей (n=130)	15,4	38,5	38,5	53,8	23,1	30,8	30,8
Пациенты «начинающих» врачей (n=160)	31,3	37,5	56,3	25	18,8	50	18,8

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).

Среди возможных причин выбывания пациентов в первые 2 года лечения нет отчетливо лидирующей причины. Наибольшее значение имеют финансовые трудности (48,3% в общей группе пациентов), недисциплинированность пациента (41,6%), нежелательные явления и частые респираторные инфекции (по 37,9%).

На рис. 4 представлены основные причины выбывания пациентов с терапии в первые 2 года лечения в зависимости от стажа лечащего аллерголога.

При сравнении основных причин, значимых для опытных и начинающих врачей, заметны различия (см. рис. 4). Для начинающих врачей бóльшие труд-

ют прекращение лечения в связи с наступлением эффекта после 3 курсов терапии слАСИТ (55,2%), а также финансовые трудности (44,8% в общей группе пациентов).

На рис. 5 представлено сравнение основных причин выбывания пациентов с терапии в третий и четвертый год лечения в зависимости от стажа лечащего аллерголога.

При сравнении причин, значимых для опытных и начинающих врачей, заметны различия (см. рис. 5). Для начинающих врачей бóльшие трудности представляют финансовые затраты семьи на лечение, а также сомнения в эффективности лечения. Роль нежелатель-

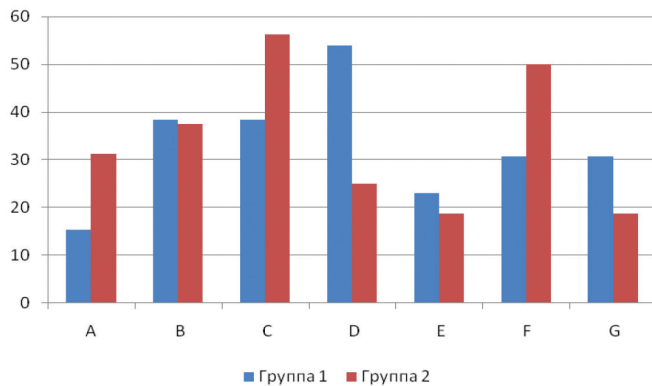


Рис. 4. Основные причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пыльцой березы в первые два года лечения у пациентов, наблюдающихся у «опытных» аллергологов (группа 1) и «начинающих» аллергологов (группа 2). А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, переезд пациента); * различия статистически значимы ($p < 0,05$)

ных явлений терапии и интеркуррентных заболеваний на 3-м и 4-м году лечения падает до незначительной и для опытных, и для начинающих врачей.

Практикующие детские аллергологи применяют следующие способы удержания в лечении пациентов на слАСИТ (в порядке убывания):

- доступность врача на мобильной связи – 75,9%;
- доступность для пациента быстрого попадания на осмотр в кабинет (особые условия приоритета для пациентов, получающих АСИТ) – 72,6%;
- регулярные визиты пациента на осмотр по установленному врачом графику – 62,1%;
- активные телефонные контакты с семьей, которые выполняет медсестра или врач по установленному графику, – 48,3%;
- выдача письменных обучающих материалов (памяток, листовок) – 48,3% врачей.

Таким образом, до начала апробации Плана 62% аллергологов поддерживали мысль о важности регулярных визитов пациента по установленному графику.

Таблица 3. Причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пыльцой березы в третий и четвертый год лечения (в %)

Причины	A	B	C	D	E	F	G	H
Группа пациентов в целом (n=290)	31	3,5	44,8	10,3	6,9	27,6	34,5	55,2
Пациенты опытных врачей (n=130)	23,1	7,7	30,8	15,4	15,4	23,1	30,8	61,5
Пациенты «начинающих» врачей (n=160)	37,5	0	56,25	6,25	0	31,25	37,5	50

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 – наступление эффекта терапии, решено не проводить 4-й курс.

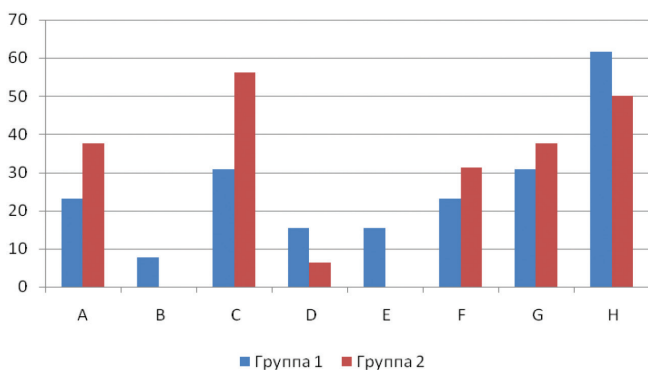


Рис. 5. Основные причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пыльцой березы в третий и четвертый год лечения у пациентов, наблюдающихся у «опытных» аллергологов (группа 1) и «начинающих» аллергологов (группа 2). А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, отъезд, переезд пациента); H – наступление эффекта терапии, решено не проводить 4-й курс

В группе аллергологов, применявших при ведении пациентов План в течение 3 лет, отмечено улучшение удержания пациентов в лечении на 2-й и в особенности на 3-й год терапии в сравнении с общей группой (на 3-й год терапии: «удержание» пациентов 82,9% против 63,1% у пациентов, в ведении которых не применяли План, различие статистически значимо, $p = 0,02$).

Результаты представлены на рис. 6.

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

Обсуждение

Исследование подтвердило основные известные в мировой практике причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ [8, 14] – сомнения в эффективности, стоимость и побочные действия.

Необходимо отметить низкую частоту выбывания с лечения пациентов детских аллергологов Санкт-Петербурга по результатам 1-го и 2-го года

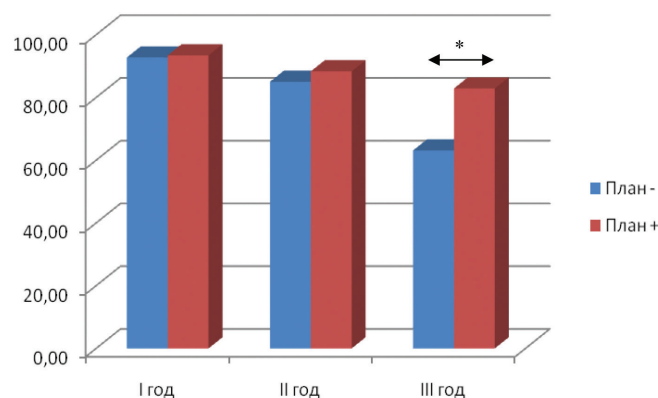


Рис. 6. Сохранение пациентов на лечении слАСИТ пылью березы в общей группе пациентов и у пациентов аллергологов, применявших План. * $p=0,02$, различия статистически значимы.

терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают его). На этой временной отсечке сохранение пациентов в лечении слАСИТ сопоставимо с данными международных контролируемых исследований и существенно лучше данных клинической практики в странах Европы. Полученные данные отражают в первую очередь тщательность в отборе пациентов на лечение слАСИТ и эффективность применяемых методов удержания в лечении.

Однако далеко не все пациенты (лишь 63,1%) завершают необходимый «минимум» в 3 года терапии, позволяющий рассчитывать на значительный и стойкий эффект лечения.

Лишь очень небольшая часть пациентов (11%) проходит 4 года терапии. Таким образом, большинство аллергологов прекращают курс терапии по достижении явных признаков эффективности проведенного лечения после необходимого минимума в 3 года. Не случайна, на наш взгляд, полученная разница (в 13%) между «начинающими» и опытными аллергологами. Опытные врачи существенно чаще (различия статистически значимы с $p=0,0001$) считают необходимым проведение 4-го курса терапии и закрепление эффекта.

При сравнении основных причин выбывания на 1-м и 2-м году отмечено большее значение для начинающих врачей таких факторов, как недисциплинированность пациента, финансовые затраты семьи на лечение, а также сомнения в эффективности лечения (см. рис. 4). Это отражает, на наш взгляд, одну проблему – умение врача создавать и поддерживать мотивацию пациента к лечению. Наше исследование показало отсутствие различий по значимости нежелательных явлений терапии (общая значимость довольно высокая, что совпадает с европейскими данными).

По данным исследования Savi, в первые 4 мес прекращают лечение слАСИТ пыльцевыми аллергенами около 30% пациентов. Таким образом,

пациент не только не завершает 1-й курс терапии, но, в сущности, не начинает его совсем. При детальном анализе выяснилось, что ряд пациентов выбыл с лечения в первые недели и в самые первые дни лечения по причине побочных эффектов терапии. Эффективность лечения на этих сроках терапии еще не может быть оценена. Некоторые пациенты прекратили лечение в первые месяцы лечения, просто упустив момент повторного визита к врачу для получения рецепта на новую упаковку аллерговакцины [10].

Поэтому в разработанном Savi плане ведения пациента на сроках 7–10 дней от начала АСИТ предусмотрен телефонный контакт, а после него, если выявлены жалобы или проблемы с проведением АСИТ, возможная консультация медсестры либо врача [10].

Причины выбывания пациентов и дефектура их ведения в приведенных Savi материалах для нас очевидны. Считаю необходимым подчеркнуть легкость преодоления большинства побочных эффектов слАСИТ на ранних сроках лечения благодаря изменению дозового режима терапии, коррекции диеты и фармакотерапии пациента. Для этого достаточно лишь создать доступность для своевременной консультации пациента с лечащим аллергологом. Аллерговакцина в форме капель предоставляет широкие возможности для индивидуализированного набора дозы, который может быть при необходимости замедлен. Критическим периодом следует считать первый месяц терапии. По данным нашего исследования, 75,9% детских аллергологов считают важной доступность врача на мобильной связи и возможность для пациента попадания на осмотр в кабинет при возникновении вопросов, требующих быстрого разрешения. Характерные для слАСИТ нежелательные явления (зуд, дискомфорт в полости рта) не должны приводить к отказу от лечения. В некоторой степени их появление у пациента – положительный признак, свидетельство правильности выбора аллергена для лечения. Этот момент следует обсудить с семьей пациента либо до начала терапии, либо при появлении жалоб на локальные нежелательные явления.

До начала апробации Плана 62,1% врачей считали необходимыми регулярные визиты пациента на осмотр по установленному врачом графику. Однако общепринятого графика визитов не существовало. После введения Плана его целесообразность и удобство подтвердили 100% врачей – участников апробации. В частности, План содержит контрольный визит на этапе достижения высокой поддерживающей дозы терапии (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.

В заключение следует подчеркнуть следующие обстоятельства.

В амбулаторной практике детских аллергологов г. Санкт-Петербурга отмечается низкая частота выбывания пациентов с лечения сЛАСИТ пыльцой березы по результатам 1 и 2 лет терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают лечение). В то же время лишь небольшая доля пациентов (11%) получает 4 и более курсов терапии.

К эффективным способам сохранения пациентов в лечении относится предоставление пациенту возможности связаться с аллергологом по телефону или посетить кабинет аллерголога при возникновении вопросов, требующих быстрого решения.

Разработан и прошел апробацию повизитный план ведения пациента. Он представляет собой методически выверенный план, максимально адаптированный к отечественной амбулаторной практике аллерголога и сезонным особенностям проведения сЛАСИТ пыльцой березы. План позволяет оптимизировать график ведения пациента, находящегося на сЛАСИТ пыльцой березы; снизить выбывание пациентов с лечения; экономить время и трудозатраты практикующего врача. Повизитный план пациента, получающего сЛАСИТ пыльцой березы по предсезонно-сезонному протоколу, может быть рекомендован для практического здравоохранения.

Ежегодный этапный эпикриз может быть рекомендован для практического здравоохранения как инструмент, сберегающий время врача на приеме и улучшающий качество ведения медицинской документации.

ЛИТЕРАТУРА

- ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 [дата обращения: 10.12.2018]. Доступ по ссылке: <https://ginasthma.org/>
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Зисельсон А.Д. *Поллиноз у детей*. Ленинград: Медицина, 1989. 160 с.
- Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии [интернет]. 2013 [дата обращения: 10.12.2018]. Доступ по ссылке: <https://raaci.ru/>
- Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Anotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 4. P. 765–798. doi: 10.1111/all.13317
- 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. Vol. 72. N 12. P. 1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
- 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. Vol. 72. N 11. P. 1597–1631. doi: 10.1111/all.13201
- Nam Y.H., Lee S.K. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy // *Patient Prefer Adherence*. 2017. Vol. 11. P. 381–387. doi: 10.2147/PPA.S118368
- Makatsori M., Scadding G.W., Lombardo C., Bisoffi G., Ridolo E., Durham S.R., et al. Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials – a systematic review // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N 5. P. 571–580. doi: 10.1111/all.12385
- Savi E., Peveri S., Senna G., Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach // *Allergy*. 2013. Vol. 68. N 9. P. 1193–1195. doi: 10.1111/all.12198
- Senna G., Lombardi C., Canonica G.W., Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126. N 3. P. 668–669. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.045
- Kiel M.A., Röder E., van Wijk R.G., Al M.J., Hop W.C., Rutten-van Mölken M.P. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132. N 2. P. 353–360. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.013
- Vita D., Caminiti L., Ruggeri P., Pajno G.B. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits // *Allergy*. 2010. Vol. 65. N 5. P. 668–669. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02223.x
- Scurati S., Frati F., Passalacqua G., Puccinelli P., Hilaire C., Incorvaia C. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists // *Patient Prefer Adherence*. 2010. Vol. 4. P. 141–145. doi: 10.2147/ppa.s10217

REFERENCES

- ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://ginasthma.org/>
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Ziselson AD. *Pollinoz u detei*. Leningrad: Meditsina; 1989. 160 p. (In Russ.).
- Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii [Internet]. 2013 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://raaci.ru/> (In Russ.).
- Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Anotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–798. doi: 10.1111/all.13317
- 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(12):1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
- 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
- Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:381–387. doi: 10.2147/PPA.S118368
- Makatsori M, Scadding GW, Lombardo C, Bisoffi G, Ridolo E, Durham SR, et al. Dropouts in sublingual allergen immunother-

- apy trials – a systematic review. *Allergy*. 2014;69(5):571–580. doi: 10.1111/all.12385
10. Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. 2013;68(9):1193–1195. doi: 10.1111/all.12198
 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(3):668–669. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.045
 12. Kiel MA, Röder E, van Wijk RG, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mölken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):353–360. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.013
 13. Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, Pajno GB. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy*. 2010;65(5):668–669. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02223.x
 14. Scurati S, Frati F, Passalacqua G, Puccinelli P, Hilaire C, Incorvaia C. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:141–145. doi: 10.2147/ppa.s10217

Информация об авторах / Information about the authors

Трусова Ольга Валерьевна, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук, доцент. Адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: o-tru@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

Камаев Андрей Вячеславович, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук, доцент. Адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: andykkam@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Макарова Ирина Вадимовна, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук, доцент. Адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: allergist_PI@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4740-880X>

Olga V. Trusova, associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov First Saint Petersburg Medical University, MD, PhD. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

E-mail: o-tru@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

Andrey V. Kamaev, associate professor, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg Medical University, MD, PhD. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

E-mail: andykkam@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Irina V. Makarova, associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov First Saint Petersburg Medical University, MD, PhD. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

E-mail: allergist_PI@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/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.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования и утверждают, что работа выполнена самостоятельно, по собственной инициативе, без поддержки компании STALLERGENES.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

O.V. Trusova, A.V. Kamaev, I.V. Makarova conceptualized and designed the study. O.V. Trusova, I.V. Makarova contributed to data collection, interpreted the results. A.V. Kamaev conducted the statistical analyses. O.V. Trusova drafted the manuscript. O.V. Trusova, A.V. Kamaev edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship. The authors state that they have carried out the study themselves on their own initiative without STALLERGENES support.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1379>

Эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей (результаты собственного клинического опыта)

© О.В.Скороходкина¹, А.Р. Ключарова^{1,2}, А.В. Лунцов²

¹ Казанский государственный медицинский университет; г. Казань, Российская Федерация,

² Республиканская клиническая больница; г. Казань, Российская Федерация

ВВЕДЕНИЕ: Крапивница является одним из самых распространенных дерматозов и составляет 15–25% популяции, при этом хроническая форма поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Применение антигистаминных препаратов второго поколения (АГП2) в стандартной дозировке в терапии хронической спонтанной крапивницы (ХСК) эффективно только в 45–77% случаев. Переход на следующие ступени лечения включает в себя увеличение дозы антигистаминных средств второго поколения в 2–4 раза, а также их комбинацию с омализумабом.

ЦЕЛЬ: На основании анализа собственного клинического опыта оценить эффективность терапии омализумабом у больных тяжелой ХСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проанализирована эффективность иммунобиологической терапии омализумабом у 14 пациентов с ХСК тяжелого течения.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Включение омализумаба в базисную терапию больных ХСК тяжелого течения позволило существенно снизить выраженность клинических симптомов заболевания у 78,6% пациентов, отказаться от применения системных глюкокортикостероидов, и достичь частичного или полного контроля заболевания. Следует отметить, что 28,5% пациентов во время проведения иммунобиологической терапии отменили прием АГП2, а у 35,7% дозировка была снижена до терапевтической.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Иммунобиологическая терапия омализумабом является высокоэффективным методом лечения больных тяжелой ХСК.

Ключевые слова: крапивница, хроническая спонтанная крапивница, омализумаб, иммунобиологическая терапия, тучная клетка

Для цитирования: Скороходкина О.В., Ключарова А.Р., Лунцов А.В. Эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей (результаты собственного клинического опыта) // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 74–81. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1379>

The effectiveness of omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria (results of own clinical experience)

© O.V. Skorokhodkina¹, A.R. Klyucharova^{1,2}, A.V. Luntsov²

¹ Kazan State Medical University; Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital; Kazan, Russian Federation

BACKGROUND: Urticaria is one of the most common dermatoses and affects 15–25% of the population; chronic spontaneous urticaria occur in 1.8% of adults and in 0.1–3% of children. Second generation antihistamines are effective only in 45–77% of patients. The next steps of treatment include increase antihistamines dose and their combination with omalizumab.

AIM: To analyze own clinical experience and assess effectiveness of omalizumab in severe chronic spontaneous urticaria.

MATERIALS AND METHODS: Effectiveness of biological treatment with omalizumab was analyzed in 14 patients with severe chronic spontaneous urticaria.

RESULTS: The prescription of omalizumab in the basic therapy of patients with severe chronic spontaneous urticaria (CSU) allowed to reduce significantly the severity of clinical symptoms in 78.6% of patients, to abandon the use of systemic

Для корреспонденции

Скороходкина Олеся Валерьевна,
Российская Федерация, 420139, г. Казань,
ул. Бултерова, д. 49.
E-mail: olesya-27@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

For correspondence

Olesya V. Skorokhodkina,
49, Butlerov str., Kazan, 420139,
Russian Federation.
E-mail: olesya-27@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

Статья поступила 19.05.2020 г.

Received: 19.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.

Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации

Е.С. Феденко

glucocorticosteroids and to achieve partial or complete control of the disease. It should be noted, that 28.5% of patients during the immunobiological therapy stopped taking second-generation antihistamines and the dosage was reduced to therapeutic in 35.7% of patients.

CONCLUSION: Omalizumab is a highly effective in patients with severe chronic spontaneous urticaria.

Keywords: urticaria, chronic spontaneous urticaria, omalizumab, immunobiological therapy, mast cell

For citation: Skorokhodkina OV, Klyucharova AR, Luntsov AV. The effectiveness of omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria (results of own clinical experience). *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):74–81. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1379>

В настоящее время к крапивнице относят группу заболеваний, характеризующихся появлением зудящих волдырей и/или ангиоотеков [1]. Традиционно крапивницу классифицируют по продолжительности течения, выделяя острую и хроническую формы, а также по патогенезу, с разделением на различные типы и подтипы заболевания [1]. В случае хронической крапивницы уртикарные элементы на коже пациентов персистируют на протяжении более 6 нед.

Следует отметить, что, согласно современным данным эпидемиологических исследований, крапивница является одним из самых распространенных дерматозов и наблюдается у 15–25% людей в популяции, при этом хроническая форма отмечается у 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. В этом случае эпизоды уртикарных высыпаний у 52,8% взрослых пациентов повторяются в течение 6–12 нед, у 18,5% – 3–6 мес, у 9,4% – до 12 мес, у 8,7% – от 1 года до 5 лет, а у 11,3% более 5 лет [2, 3]. Важно отметить, что, даже несмотря на тщательно проведенное детальное обследование пациентов, в большинстве случаев истинную причину хронической крапивницы (ХК) установить не удается, в подобном случае указанная форма крапивницы трактуется как хроническая спонтанная крапивница (ХСК). В настоящее время существует множество различных теорий патогенеза ХСК, однако ни одна из них не является окончательно доказанной [4]. Тем не менее известно, что ключевую роль в формировании уртикарных элементов играют тучные клетки, экспрессирующие на своей мембране различные рецепторы (простагландиновые, Toll-подобные, рецепторы к иммуноглобулинам и др.), которые, связываясь с соответствующими лигандами, вызывают активацию и дегрануляцию клеток с высвобождением биологически активных веществ. Эти медиаторы и индуцируют клинические проявления крапивницы. Бесспорно, что ведущим среди названных рецепторов является рецептор к иммуноглобулину E ($Fc_\epsilon RI$) [5, 6]. Кроме того, известно, что у ряда пациентов в основе патогенеза ХСК лежат аутоиммунные реакции 1-го и 2-го типа. В случае реакций 1-го типа антиген-специфические IgE образуются к аутоантигенам (IgE анти-ТПО, IgE анти-ДНК, IgE анти-интерлейкин-24). При

реализации аутоиммунных реакций 2-го типа происходит синтез аутоантител, относящихся к классу IgG, к IgE или высокоаффинным рецепторам к IgE, представленным на тучных клетках [7].

Согласно современным согласительным документам, терапия ХК должна быть комплексной и включать в себя элиминационные мероприятия, лечение сопутствующих заболеваний, назначение медикаментозных средств, а также образовательные программы для пациентов [1, 8]. Общеизвестно, что первой линией медикаментозной терапии ХК является назначение антигистаминных препаратов 2-го поколения (АГП2), которые рекомендуется использовать систематически и продолжительными курсами. Однако монотерапия указанными лекарственными средствами в терапевтической дозировке приводит к положительной динамике клинической симптоматики заболевания только у 45–77% пациентов с ХСК [9]. При отсутствии эффекта лечения больных АГП2 в стандартной дозировке в настоящее время рекомендуется увеличить дозу АГП2 в 4 раза, что соответствует 2-й линии терапии. В последующем при отсутствии контроля ХК и рефрактерности к терапии АГП2 целесообразно дополнительно включить в комплексную терапию ХК омализумаб (3-я линия терапии) [1]. Известно, что омализумаб представляет собой препарат гуманизированных моноклональных антител против IgE, полученных на основе человеческого IgG1 с мышшиной анти-IgE каппа-легкой цепью, обеспечивающей избирательное связывание IgE. Подобная конструкция молекулы с наличием не более 5% компонентов мышшиного происхождения позволяет значительно снизить иммуногенность и, следовательно, повысить безопасность препарата. Низкая реактогенность омализумаба также обусловлена тем, что он связывает только свободный IgE, не взаимодействуя с высокоаффинными рецепторами к IgE на поверхности тучных клеток [10]. Последние исследования показали, что омализумаб, связываясь с IgE, уменьшает его концентрацию в сыворотке крови и интерстициальном пространстве, снижает количество $Fc_\epsilon RI$ на тучных клетках и базофилах. Важно отметить, что IgE и в составе иммунного комплекса не способен взаимодействовать с $Fc_\epsilon RI$, что приво-

дит в конечном итоге к снижению функциональной активности тучных клеток. Кроме того, омализумаб, снижая уровень свободного IgE, приводит к ингибированию дегрануляции тучных клеток вследствие формирования комплексов IgG-IgE, образующихся на Fc ϵ RI. И наконец, омализумаб, взаимодействуя с фиксированным IgE на В-лимфоцитах, тормозит непрерывный синтез этих антител в течение продолжительного периода. В целом омализумаб вызывает увеличение порога чувствительности тучных клеток к различным стимуляторам дегрануляции, уменьшение секреции медиаторов, цитокинов и хемокинов, что выражается в уменьшении проницаемости сосудов и, как следствие, исчезновении на кожных покровах волдырей и ангиоотеков, сопровождающихся зудом и эритемой [11].

В 2014 г. омализумаб был зарегистрирован в Российской Федерации в качестве препарата для проведения иммунобиологической терапии хронической идиопатической (спонтанной) крапивницы, резистентной к терапии блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов [1, 10].

Цель исследования: на основе анализа собственного клинического опыта оценить эффективность терапии омализумабом у пациентов с тяжелой ХСК.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе РЦКИ ГАУЗ РКБ МЗ РТ с января 2018 г. по октябрь 2019 г. и включало 14 пациентов с диагнозом ХСК тяжелого течения, среди которых было 3 мужчин (21,4%) и 11 женщин (78,6%). Средний возраст больных составил 43±13 лет.

Обследование пациентов с ХСК проводилось в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями и включало объективный осмотр, сбор данных анамнеза и физикальное обследование, проведение лабораторных тестов, аллергологическое обследование.

Всем пациентам были проведены обязательные лабораторные исследования, включающие в себя общий анализ крови с определением СОЭ, а также определение уровня С-реактивного белка (СРБ). Комплекс расширенного лабораторного обследования включал в себя тесты для выявления инфекционных процессов (*H. pylori*, паразитарные инвазии), аутоантител к структурам щитовидной железы, а также определение ревматоидного фактора и антител к ДНК для исключения аутоиммунных заболеваний [1]. В случае подозрения на наличие сопутствующей патологии пациент направлялся на консультацию к смежным специалистам (эндокринологу, гастроэнтерологу, ревматологу, инфекционисту-паразитологу). Кроме того, по показаниям проводилось обследование с применением инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы, фиброгастроуденоскопии). По результатам

проведенного обследования пациентам назначалось лечение сопутствующей патологии с оценкой его влияния на течение крапивницы.

Аллергологическое обследование включало в себя анализ данных аллергологического анамнеза, постановку кожных проб с неинфекционными аллергенами (при отсутствии противопоказаний). Уровень общего IgE оценивался у всех пациентов, при необходимости также проводилось определение аллерген-специфических IgE методом иммуноферментного анализа. С целью уточнения аутоиммунного генеза ХК у 10 пациентов был выполнен внутрикожный тест с ауто-сывороткой, у 4 больных имелись противопоказания для кожного тестирования.

Оценка степени тяжести ХСК проводилась при первичном обследовании, а также при динамическом наблюдении за пациентом на всех этапах лечения. Для этого использовался индекс UAS7, основанный на балльной оценке основных клинических симптомов заболевания (количества уртикарных элементов, интенсивности кожного зуда) и определявшийся самим пациентом каждые 24 ч в течение 7 последовательных дней [1, 10].

После установления диагноза ХСК всем пациентам, в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергических заболеваний, а также рекомендациям ЕААСИ по диагностике и лечению ХСК, первоначально в качестве базисной терапии первой линии назначались АГП2 в терапевтической дозировке. Отсутствие контроля над симптомами в течение 2–4 нед на фоне указанной терапии служило показанием для увеличения дозы АГП2 до четырехкратной (вторая линия терапии ХСК). Данное назначение проводилось по решению врачебной комиссии и с оформлением информированного согласия пациента на лечение off-label. В свою очередь при отсутствии эффекта от монотерапии АГП2 в период обострения ХК использовались системные глюкокортикостероиды (сГКС).

Сохранение тяжелого течения крапивницы на фоне увеличения дозы АГП2, в ряде случаев с потребностью в регулярном применении сГКС, являлось показанием для назначения омализумаба (третья линия терапии ХСК). Препарат использовался согласно инструкции по применению, в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед, первичный курс терапии омализумабом составлял 6 мес. Все пациенты продолжали ведение дневника UAS7, в зависимости от уровня контроля ХСК и времени его достижения нами были выделены три группы пациентов. I группу составили больные с быстрым полным ответом на терапию омализумабом, во II группу были включены пациенты, которые демонстрировали достижение контроля над симптомами ХСК отсроченно, через 3–4 мес от начала терапии. Наконец, пациенты, которые имели частичный ответ на терапию омализумабом, составили III группу наблюдения.

Результаты

Диагноз ХСК был подтвержден у всех пациентов, при этом исходные показатели степени активности кожного процесса у наблюдаемых больных по шкале UAS7 составили от 34 до 42 баллов, что соответствовало тяжелой степени тяжести заболевания. При изучении данных анамнеза было выявлено, что у 3 (21,4%) человек симптомы крапивницы наблюдались менее 1 года, у 5 (35,7%) человек – от 1 года до 3 лет, у 1 (7,1%) пациента – от 6 до 10 лет, а у 3 (21,4%) больных – более 10 лет. Следует отметить, что спонтанное возникновение уртикарных элементов у 3 (21,4%) пациентов сопровождалось появлением симптоматического дермографизма. Сочетание уртикарий с ангиоотеками наблюдалось у 11 (78,6%) пациентов. В свою очередь анализ спектра триггерных факторов показал, что, несмотря на частое указание на возможную роль пищевых продуктов в провокации обострений ХСК, соблюдение элиминационных диет было неэффективным у всех пациентов. При этом у 3 (21,4%) больных отмечалась четкая связь возникновения уртикарий и ангиоотека с приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Обязательное лабораторное обследование не выявляло клинически значимых отклонений у подавляющего большинства пациентов, только у одного больного отмечалась эозинофилия (6% в лейкоцитарной формуле) в общем анализе крови, а у одной пациентки был увеличен уровень СРБ до 28,8 мг/л. Тем не менее, по результатам расширенного лабораторного обследования, у 5 (35,7%) пациентов наблюдался повышенный уровень антител к тиреопероксидазе, также у 5 (35,7%) пациентов выявлены признаки инфицирования *H. pylori*, а у 2 (14,2%) больных – наличие антител к токсокаре. Следует отметить, что на фоне проводимой по показаниям эрадикационной и противогельминтной терапии длительный контроль над симптомами ХСК у пациентов не был достигнут.

Результаты аллергологического обследования показали отсутствие убедительных данных за эти-

ологическую роль атопии в генезе ХСК у всех пациентов. Специфическая гиперчувствительность к неинфекционным аллергенам, по результатам кожного тестирования и исследования аллерген-специфических IgE, не выявлена ни у одного больного. В свою очередь уровень общего IgE у пациентов также соответствовал нормальным значениям. При этом важно отметить, что тест с аутологичной сывороткой был положительным у 4 (40%) пациентов, что подчеркивает значимость аутоиммунных реакций, в частности, 2-го b типа в генезе ХСК.

Анализ проводимого этапного лечения продемонстрировал, что у всех пациентов при назначении АГП2 в стандартной дозировке в течение 2–4 нед в качестве первой линии терапии контроль над симптомами ХСК не достигался. Дальнейшее наблюдение показало, что терапия ХСК второй линии также не позволяла получить клинически значимый эффект, значение степени активности крапивницы по шкале UAS7 составляло от 21 до 42 баллов у всех 14 больных. Более того, в связи с тяжелым течением кожного процесса 11 (78,5%) пациентов получали сГКС неоднократно при обострениях или длительными курсами. Таким образом, учитывая тяжесть заболевания, всем пациентам была начата терапия третьей линии омализумабом.

Оценка эффекта терапии омализумабом показала, что у 8 (57,2%) больных, которые составили I группу наблюдения, значимая положительная динамика наблюдалась уже в течение первой недели после первой инъекции иммунобиологического препарата. Так, количество уртикарных элементов на кожных покровах уменьшилось до единичных значений, кожный зуд не беспокоил, а степень активности заболевания по UAS7 составила от 0 до 9 баллов (рис. 1, 2). Необходимо отметить, что у 6 (75%) пациентов данной группы в течение второй-четвертой недели после введения омализумаба симптомы крапивницы полностью исчезли, больным были отменены сГКС, а дозировка АГП2 со 2-го месяца терапии была снижена до стандартной терапевтической.

В последующем 4 (50%) пациента из этой группы после 3–4-й инъекции омализумаба прекратили

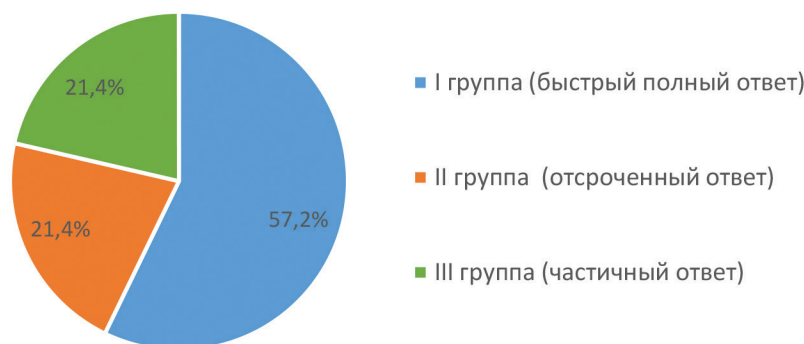


Рис. 1. Распределение больных ХСК по контролю над симптомами заболевания на фоне терапии омализумабом

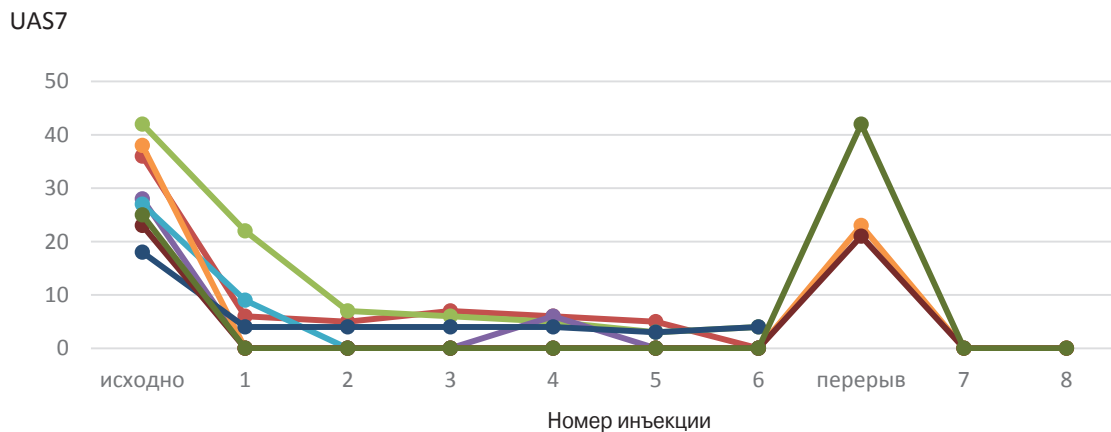


Рис. 2. Изменения показателей ХСК у больных при проведении курса омализумаба (I группа)

полностью прием антигистаминных средств при сохранении контроля заболевания. Кроме того, в I группе следует выделить 2 (25%) пациентов, у которых после инъекции омализумаба симптомы крапивницы исчезали полностью, однако к концу третьей недели отмечалось появление единичных уртикарных элементов, при этом степень активности заболевания по шкале UAS7 была ниже по сравнению с исходными значениями.

Этим пациентам также удалось полностью отказаться от приема сГКС, а один из больных после пятой инъекции омализумаба снизил дозу АГП2 до терапевтической. В последующем 5 пациентов I группы закончили первичный курс омализумаба длительностью 6 мес. Несмотря на достигнутый контроль над симптомами заболевания, у одного больного уже через 2 мес после отмены омализумаба наблюдался рецидив ХСК тяжелого течения, степень активности кожного процесса на фоне применения АГП2 и сГКС составила по шкале UAS7 27 баллов, лечение омализумабом было возобновлено в прежнем режиме, при этом отмечалось быстрое повторное достижение хорошего эффекта от терапии.

Дальнейший анализ эффективности терапии омализумабом у пациентов I группы показал, что у 3 больных совокупная длительность ремиссии и кон-

тролируемого течения ХСК после возобновления симптомов составила 4; 5 и 7 мес соответственно.

Проявления крапивницы у больных нарастали постепенно, при этом первые месяцы их удавалось контролировать приемом АГП2 в терапевтической дозировке, с последующим переходом на терапию второй линии у всех пациентов, а у 1 больного потребовалось применение сГКС (к концу 4-го месяца после отмены омализумаба). При последующем возобновлении курса иммунобиологической терапии омализумабом у всех пациентов I группы после первой инъекции вновь удалось добиться полного контроля над симптомами ХСК (см. рис. 2).

Отсроченный положительный эффект на введение омализумаба наблюдался у 3 (21,4%) пациентов, которые составили II группу наблюдения (рис. 1, 3). Клинической особенностью течения заболевания у этих пациентов являлось отсутствие контроля над симптомами ХСК после первой инъекции препарата, зудящие уртикарные элементы сохранялись, однако после введения 4–5-й дозы омализумаба их количество и интенсивность кожного зуда уменьшились, а показатели степени активности по шкале UAS7 снизились более чем на 50% по сравнению с исходными значениями и варьировались в пределах от 3 до 14 баллов. Системные ГКС у пациентов II группы были отменены, двум больным удалось

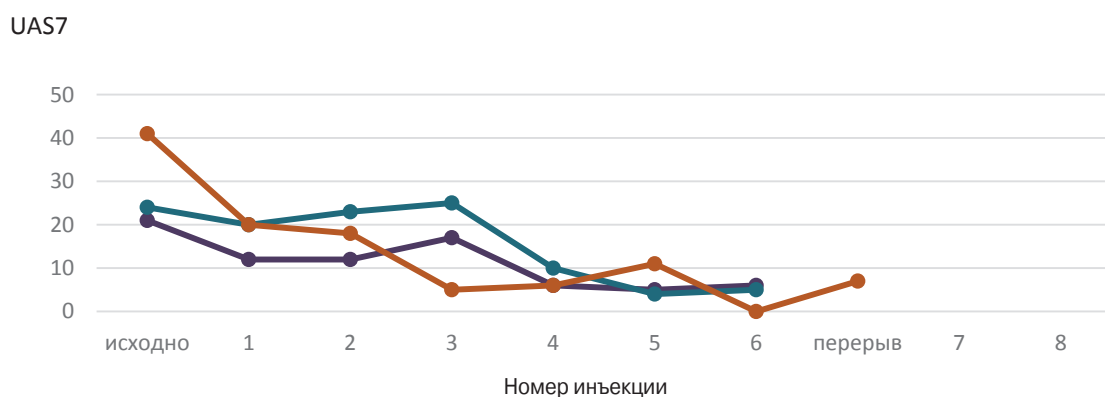


Рис. 3. Изменения показателей ХСК у больных при проведении курса омализумаба (II группа)

снизить дозировку АГП2 до терапевтической. Необходимо отметить, что у одного пациента после шестой инъекции омализумаба симптомы крапивницы были полностью купированы, наблюдалась ремиссия заболевания (см. рис. 3).

У 3 (21,4%) пациентов, которые вошли в III группу наблюдения, ответ на терапию омализумабом был частичным (рис. 1, 4).

вновь, в связи с этим пациентка самостоятельно возобновила прием преднизолона и антигистаминных препаратов per os, которые использовала эпизодически вплоть до 2018 г. Однако контроля заболевания достичь не удалось. Более того, периодически в связи с обострениями ХК пациентка госпитализировалась в стационар, где сГКС и АГП2 использовались парентерально. После выписки из отделения пациентка

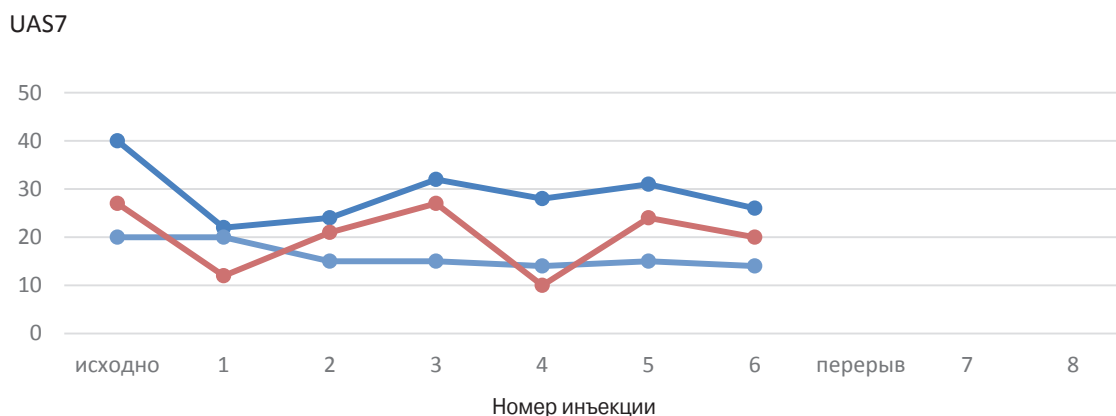


Рис. 4. Изменения показателей ХСК у больных при проведении курса омализумаба (III группа)

В течение курса лечения у больных наблюдались эпизоды обострения крапивницы, во время которых степень активности заболевания по UAS7 соответствовала значениям до назначения омализумаба, при этом также фиксировались периоды улучшения состояния, сопровождающиеся уменьшением количества уртикарных элементов и интенсивности кожного зуда. Пациенты III группы сохраняли потребность в эпизодическом приеме сГКС.

Следует отметить, что во всех трех группах пациенты иммунобиологическую терапию омализумабом переносили удовлетворительно, побочных эффектов препарата не наблюдалось.

Приводим клинический случай пациентки с ХСК, находящейся под нашим наблюдением и получившей 2 курса терапии омализумабом.

Пациентка, 38 лет, 18 декабря 2018 г. обратилась к аллергологу-иммунологу в РЦКИ с жалобами на появление ежедневных уртикарных высыпаний по всему телу, сопровождающихся интенсивным зудом, которые сочетались с ангиоотеками в области лица, кистей рук и стоп. По поводу указанной симптоматики пациентка получала терапию: эбастин 20 мг 2 раза в сутки, преднизолон per os ежедневно в дозе 2,5 мг в сутки.

Из анамнеза: впервые уртикарные элементы, сопровождающиеся кожным зудом, ангиоотеками на лице и конечностях, появились остро в 2007 г. после перенесенной ангины. Пациентка была госпитализирована в аллергологическое отделение, где был назначен преднизолон 60 мг в сутки внутривенно и хлорпирамина гидрохлорид 20 мг 2 раза в сутки внутримышечно с положительным эффектом. Однако в последующем уртикарные высыпания появились

продолжила прием сГКС с начальной дозой преднизолона 8 таблеток (40 мг) в сутки и постепенным снижением дозы до 0,5 таблетки (2,5 мг). Тем не менее, несмотря на проводимую терапию, на протяжении 10 лет симптомы крапивницы и ангиоотечек наблюдались практически ежедневно, ухудшение состояния наблюдалось при попытке отмены сГКС. В апреле 2017 г. пациентка вновь консультирована аллергологом-иммунологом, и было рекомендовано увеличить дозу АГП2 двукратно, а затем четырехкратно (ввиду отсутствия эффекта) при сохранении приема преднизолона 2,5 мг в сутки. На фоне назначенной терапии пациентка отмечала улучшение состояния, количество уртикарных элементов уменьшилось в 2 раза, ангиоотеки беспокоили реже (по UAS7 32–40 баллов), однако полного контроля ХК не наблюдалось, так же как не удалось добиться и отмены сГКС. В связи с этим для решения вопроса о назначении биологической терапии омализумабом пациентка была направлена в РЦКИ ГАУЗ «РКБ МЗ РТ».

На момент осмотра на коже туловища, верхних и нижних конечностей визуализировались множественные уртикарные элементы местами сливного характера, что по шкале UAS7 составило 6 баллов в день приема, а за предыдущую неделю 39 баллов. Кроме того, отмечались признаки синдрома Иценко–Кушинга: одутловатость и округлость лица, стрии на бедрах, животе, ягодицах, отечность нижних конечностей, которые сформировались на фоне многолетнего приема сГКС. Физикальное обследование других органов и систем патологических изменений не выявило. При анализе данных лабораторных и инструментальных методов исследования

отклонений от нормы также не наблюдалось. Пациентке проведено обследование в аллергологическом кабинете — специфической гиперчувствительности к неинфекционным аллергенам не выявлено.

Учитывая тяжесть ХСК (значение UAS7 более 28 баллов), отсутствие контроля над симптомами заболевания на фоне четырехкратного увеличения дозы АГП2 и ежедневного приема преднизолона, было принято решение в комплексную терапию ХК включить омализумаб в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Дальнейшее динамическое наблюдение показало, что уже на третий день после первой инъекции омализумаба уртикарные элементы полностью исчезли, зуд кожных покровов не беспокоил, ангиоотеки не наблюдались, результат теста UAS7 составил 0 баллов. Значимая положительная динамика клинических проявлений позволила уже на второй неделе лечения отменить сГКС, а к концу месяца уменьшить дозу АГП2 в 2 раза (эбастин 20 мг в сутки). Таким образом, вторая инъекция омализумаба была проведена на фоне полного контроля симптомов крапивницы, однако прием АГП2 в терапевтической дозировке продолжался. Все дальнейшие инъекции омализумаба (в течение 9 мес) осуществлялись на фоне стойкой ремиссии симптомов крапивницы: результаты теста UAS7 перед каждой последующей процедурой применения препарата составляли 0 баллов. Через 3 мес терапии пациентка самостоятельно прекратила прием АГП2, тем не менее устойчивый контроль заболевания сохранялся, и, таким образом, через 9 мес терапия омализумабом была прекращена.

Однако дальнейшее наблюдение пациентки показало, что уже через 3 мес после отмены препарата у больной вновь появились единичные уртикарные элементы, сопровождавшиеся кожным зудом, что по шкале UAS7 составляло 8–12 баллов. По поводу указанной симптоматики пациентке были назначены эбастин 20 мг в сутки. Контроль над симптомами заболевания на фоне АГП2 в терапевтической дозировке наблюдался только в течение месяца. Состояние больной постепенно ухудшалось, количество уртикарных элементов нарастало. Увеличение дозы эбастина до 40 мг в сутки позволило контролировать симптомы крапивницы только на протяжении последующих двух месяцев. Однако к концу шестого месяца от момента отмены омализумаба на фоне монотерапии четырехкратной дозой АГП2 уртикарные элементы на кожных покровах рецидивировали, состояние пациентки вновь ухудшилось, что было подтверждено тестом UAS7, суммарное количество баллов которого за неделю составляло 23 балла. В связи с этим было принято решение возобновить терапию омализумабом в дозировке 300 мг 1 раз в 4 нед. И вновь нами была отмечена быстрая и значимая динамика клинических симптомов заболевания. Уже на второй день после инъекции препарата удалось достичь полного контроля ХСК (UAS7 0 баллов). К концу первого месяца дозировка эбастина была снижена вдвое, а

к концу 3-го месяца терапии омализумабом ввиду сохраняющегося полного контроля заболевания АГП2 были отменены полностью.

Таким образом, повторный курс терапии омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед составил 7 мес. В последующем решении врачебной комиссии была предпринята попытка уменьшения дозы омализумаба до 150 мг 1 раз в 4 нед. Дальнейшее наблюдение пациентки в течение 5 мес показало, что контроль заболевания полностью сохранялся. Терапевтический эффект на уменьшенной дозе был сопоставим со стандартной дозировкой (UAS7 0 баллов).

Заключение

Таким образом, как показывает наш собственный клинический опыт, таргетная терапия омализумабом является высокоэффективным методом лечения большинства пациентов с ХСК тяжелого течения. При этом развитие рецидивов заболевания предполагает возможность проведения повторных курсов препарата, которые обладают столь же высокой терапевтической эффективностью, как и первоначальный курс, что в совокупности позволяет добиться длительной ремиссии ХСК и существенно улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации* / под. ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 214–241.
2. Kozel M.M., Sabroe R.A. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // *Drugs*. 2004. Vol. 64. N 22. P. 2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
3. Zuberbier T., Balke M., Worm M., Edenharter G., Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey // *Clin Exp Dermatol*. 2010. Vol. 35. N 8. P. 869–873. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x
4. Мешкова Р.Я. Хроническая спонтанная крапивница (часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2014. № 1. С. 12–17.
5. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria // *Clin Exp Allergy*. 2009. Vol. 39. N 6. P. 777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
6. Vonakis B.M., Saini S.S. New concepts in chronic urticaria // *Curr Opin Immunol*. 2008. Vol. 20. N 6. P. 709–716. doi: 10.1016/j.coi.2008.09.005
7. Kolkhir P., Church M.K., Weller K., Metz M., Schmetzer O., Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 139. N 6. P. 1772–1781. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
8. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
9. Criado R., Criado P., Martins J., Valente N., Michalany N., Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features // *J Dermatolog Treat*. 2008. Vol. 19. N 2. P. 92–96. doi: 10.1080/09546630701499309
10. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата Омализумаб [дата обращения: 31.07.2017]. Доступ по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru>

rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60a93da4-4a06-425a-beb2-0a5ffdd6f4b2&t

11. Chang T., Chen C., Lin C., Metz M., Church M., Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. N 2. P. 337–342. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04

REFERENCES

1. Khaitov R.M., Il'ina N.I., editors. *Allergologiya i klinicheskaya immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. P. 214–241 (In Russ.).
2. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
3. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869–873. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x
4. Meshkova RY. Chronic spontaneous urticaria (part 1). *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2014;(1):12–17 (In Russ.).
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x

6. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(6):709–716. doi: 10.1016/j.coi.2008.09.005
7. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1772–1781. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
9. Criado R, Criado P, Martins J, Valente N, Michalany N, Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of the therapeutic options based on histopathologic features. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(2):92–96. doi: 10.1080/09546630701499309
10. grls.rosminzdrav.ru [Internet]. Instructions for medical use of Omalizumab [cited 2017 Jul 31]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60a93da4-4a06-425a-beb2-0a5ffdd6f4b2&t (In Russ.).
11. Chang T, Chen C, Lin C, Metz M, Church M, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337–342. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04

Информация об авторах / Information about the authors

Скороходкина Олеся Валерьевна, зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 420139, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

E-mail: olesya-27@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

Ключарова Алия Рафаиловна, ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог. Адрес: Российская Федерация, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

E-mail: aliluia@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-5831>

Лунцов Алексей Владимирович, зав. Республиканским центром клинической иммунологии, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог. Адрес: Российская Федерация, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

E-mail: luntsov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-2107>

Olesya V. Skorokhodkina, head of the Department of Clinical Immunology with Allergology of Kazan State Medical University, MD, PhD, professor. Address: 49, Butlerov str., Kazan, 420139, Russian Federation.

E-mail: olesya-27@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

Aliya R. Klyucharova, assistant, Department of Clinical Immunology with Allergology of Kazan State Medical University, MD, PhD, allergologist-immunologist. Address: 138, Orenburg tract, Kazan, 420064, Russian Federation.

E-mail: aliluia@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-5831>

Alexey V. Luntsov, head of the Center of Clinical Immunology, PhD, allergologist-immunologist. Address: 138, Orenburg tract, Kazan, RT, 420064, Russian Federation.

E-mail: luntsov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-2107>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования — О.В. Скороходкина; сбор и обработка материала — А.Р. Ключарова, О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов; статистическая обработка данных — А.Р. Ключарова; написание текста: О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова, А.В. Лунцов; редактирование — О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова, А.В. Лунцов.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Все авторы осуществляют лекторскую деятельность при поддержке компании «Новартис».

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

Author contributions

O.V. Skorokhodkina conceptualized and designed the study. A.R. Klyuchareva, O.V. Skorokhodkina, A.V. Luntsov contributed to data collection, interpreted the results. A.R. Klyuchareva conducted the statistical analyses. O.V. Skorokhodkina, A.R. Klyuchareva, A.V. Luntsov drafted the manuscript. O.V. Skorokhodkina, A.R. Klyuchareva, A.V. Luntsov edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation, and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors receive speaker's honoraria from Novartis. The authors have no other and apparent conflicts of interests to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1389>

Возможности молекулярной аллергодиагностики в определении показаний к аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном клещей домашней пыли и ее эффективность у больных атопическим дерматитом

© О.В. Штырбул¹, А.С. Дворников², М.Р. Хаитов¹, О.Г. Елисютина¹, Е.С. Феденко¹

¹ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; г. Москва, Российская Федерация

ОБОСНОВАНИЕ: Атопический дерматит (АтД) – широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, в развитии которого принимают участие сложные генетические и иммунные механизмы, факторы окружающей среды, в первую очередь аллергены. Эффективным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая воздействует на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса. Известно, что в результате АСИТ формируется снижение тканевой чувствительности к аллергену, снижается неспецифическая тканевая гиперреактивность, уменьшается интенсивность аллергического воспаления, что свидетельствует в пользу перестройки клеточного ответа с Th2- на Th1-ответ с соответствующим изменением цитокинового профиля. В настоящее время опубликованы десятки научных работ, посвященных изучению эффективности и безопасности подкожной и сублингвальной АСИТ при АтД; вместе с тем вопрос о целесообразности ее назначения до сих пор остается нерешенным.

ЦЕЛЬ: Оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергенами клещей домашней пыли (КДП), назначенной больным атопическим дерматитом (АтД) с учетом результатов молекулярной аллергодиагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Исследование проведено как проспективное сравнительное открытое, включены 32 пациента с АтД (20 детей и 12 взрослых), у 90,6% диагностированы сопутствующие респираторные аллергические заболевания. Молекулярная аллергодиагностика выполнена с применением технологии микрочипов с иммобилизованными на твердой фазе очищенными природными или рекомбинантными компонентами аллергенов (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC) для количественного определения аллерген-специфических IgE (asIgE) против 112 аллергенных молекул из 51 источника аллергенов в одном исследовании [ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Phadia, Uppsala, Швеция)]. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от профиля молекулярной сенсibilизации: с наличием или отсутствием asIgE к мажорным аллергенам КДП *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (p 2) и/или Der f 1 (f 2). Для проведения АСИТ использовали водно-солевые аллергены *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Россия). Всем пациентам проведено три последовательных курса АСИТ аллергенами клещей домашней пыли по ускоренной схеме в течение 3 лет. Для оценки тяжести течения заболевания были использованы индексы SCORAD, исследовательская глобальная оценка (Investigator's Global Assessment – IGA), дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

РЕЗУЛЬТАТЫ: После проведения трех последовательных курсов АСИТ аллергеном КДП пациенты, имеющие сенсibilизацию к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2), чаще достигали значительного уменьшения выраженности симптомов АтД на основании оценки индекса SCORAD (ОШ 3,929, ДИ 95%: 0,879; 17, 56) и значения IGA (1 или 0 после проведения трех курсов АСИТ, ОШ 3,556, ДИ 95% 0,730–17,324) и оценивали эффективность АСИТ как отличную и хорошую по сравнению с пациентами без сенсibilизации к этим компонентам. Медиана и интерквартильный размах показателя ДИКЖ до лечения в группе 1 составили 17 [14; 20] баллов, в группе 2 – 14 [12; 18] баллов, после 3-го курса АСИТ: 6 [2; 10] и 8 [3; 10] баллов в группах 1 и 2 соответственно. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии были редки, частота их встречаемости значимо не различалась в обеих группах.

Для корреспонденции

Елисютина Ольга Гурьевна,
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: el-olga@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

For correspondence

Olga G. Elisyutina,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: el-olga@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Статья поступила 22.05.2020 г.
Received: 22.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Е.И. Гребенченко

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: АСИТ аллергенами КДП является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с АтД. Определение молекулярного спектра сенсибилизации к компонентам КДП позволяет обосновать показания и прогнозировать эффективность АСИТ.

Ключевые слова: atopический дерматит, молекулярная аллергодиагностика, аллерген-специфическая иммунотерапия, клещи домашней пыли

Для цитирования: Штырбул О.В., Дворников А.С., Хаитов М.Р., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Возможности молекулярной аллергодиагностики в определении показаний к аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном клещей домашней пыли и ее эффективность у больных atopическим дерматитом // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 82–92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1389>

Molecular allergodiagnosics capabilities in determining the indications for allergen-specific immunotherapy with house dust mites allergen and its effectiveness in atopical dermatitis patients

© O.V. Shtyrbul¹, A.S. Dvornikov², M.R. Khaitov¹, O.G. Elisyutina¹, E.S. Fedenko¹

¹ NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Atopic dermatitis (AD) is a widespread chronic inflammatory skin disease, in the development of which complex genetic and immune mechanisms, environmental factors, allergens, are involved. An effective method of treating IgE-mediated allergic diseases is allergen-specific immunotherapy (ASIT), which affects all pathogenetically significant links of the allergic process. It is known that as a result of ASIT tissue sensitivity to an allergen, nonspecific tissue hyperreactivity and the intensity of allergic inflammation decrease, which testifies to the rearrangement of the cellular response from Th2 to Th1 with a corresponding change in the cytokine profile. Currently, dozens of scientific papers on the efficacy and safety of subcutaneous and sublingual ASIT in AD have been published; however, the question of the advisability of its appointment still remains unresolved.

AIM: To investigate the ASIT with house dust mite (HDM) allergens efficacy in AD patients, considering the results of molecular allergy diagnosis.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted as a prospective comparative open study, including 32 patients with AD (20 children and 12 adults), 90.6% were diagnosed with concomitant respiratory allergic diseases. Molecular allergodiagnosics was performed using microchip technology with purified natural or recombinant allergen components immobilized in the solid phase (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC) to quantify allergen-specific IgE (asIgE) against 112 allergen molecules from 51 allergen sources in one study (ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Phadia, Uppsala, Sweden). Patients were divided into two groups depending on the profile of molecular sensitization: with the presence or absence of asIgE to the major allergens of *D. farinae* and/or *D. pteronyssinus* Der p 1 (p 2) and/or Der f 1 (f 2). All patients passed three consecutive courses of subcutaneous ASIT with water-salted HDM allergens produced by I.I. Mechnikov Biomed (Russia) under an accelerated scheme for 3 years. To assess the severity of the disease, the SCORAD indices, the Investigator's Global Assessment (IGA), and the dermatological quality of life index (DLQI) were used.

RESULTS: Patients with sensitization to major allergens of *D. farinae* and/or *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) and/or Der p 2 (f 2) more often achieved a significant improvement of AD symptoms according to the SCORAD index (OR 3.929, 95% CI: 0.879; 17.56), as well as they more often achieved IGA values of 1 or 0 after three courses of ASIT (OR 3.556, CI 95% 0.730–17.324) and more often assessed the effectiveness of ASIT as excellent and good in comparison with patients without sensitization to these components. The median and interquartile range of the DLQI index before treatment in group 1 was 17 [14; 20] points, in group 2 – 14 [12; 18], after the 3rd course of ASIT: 6 [2; 10] and 8 [3; 10] points in groups 1 and 2, respectively. Adverse events were rare, their frequency did not significantly differ in both groups.

CONCLUSION: ASIT with HDM allergens is an effective and safe method of treatment of AD patients. Determination of the molecular spectrum of sensitization to HDM allergens components allows to justify the indications and predict the effectiveness of ASIT.

Keywords: atopical dermatitis, molecular allergy diagnosis, allergen specific immunotherapy, house dust mites

For citation: Shtyrbul O.V., Dvornikov A.S., Khaitov M.R., Elisyutina O.G., Fedenko E.S.. Molecular allergodiagnosics capabilities in determining the indications for allergen-specific immunotherapy with house dust mites allergen and its effectiveness in atopical dermatitis patients. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):82–92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1389>

Атопический дерматит (АтД) — широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, в развитии которого принимают участие сложные генетические и иммунные механизмы, факторы окружающей среды, в первую очередь аллергены. АтД существенно влияет на качество жизни больных, нередко приводя к инвалидизации. Многочисленные исследования подтверждают роль сенсibilизации к таким аллергенам, как клещи домашней пыли (КДП), пыльца растений, грибы-микроорганизмы [1–3], причем у большинства больных формируется поливалентная сенсibilизация к широкому спектру аллергенов. Эффективным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая воздействует на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса. Известно, что в результате АСИТ формируется снижение тканевой чувствительности к аллергену, снижается неспецифическая тканевая гиперреактивность, уменьшается интенсивность аллергического воспаления, что свидетельствует в пользу перестройки клеточного ответа с Th2- на Th1-ответ с соответствующим изменением цитокинового профиля [4]. Применение АСИТ при АтД активно дискутируется в научной среде аллергологов и дерматологов. В настоящее время опубликованы десятки научных работ, посвященных изучению эффективности и безопасности подкожной и сублингвальной АСИТ при АтД [5–10]; вместе с тем вопрос о целесообразности ее назначения до сих пор остается нерешенным. АСИТ — это дорогостоящее лечение, которое проводится обычно на протяжении нескольких лет; определение показаний к такой терапии, правильный отбор пациентов и точное определение причинно-значимых аллергенов — необходимые факторы эффективности лечения. Ключевым аспектом АСИТ является «специфичность», что подразумевает изменение иммунного ответа на тот аллерген, которым было проведено лечение, поэтому точное определение причинно-значимого аллергена, вызывающего симптомы АтД, — необходимое условие для назначения АСИТ. При аллергическом рините (АР), бронхиальной астме (БА), а также при легком течении АтД проведения традиционного аллергологического обследования, включающего сбор аллергологического анамнеза, постановку кожных тестов с экстрактами аллергенов, при показаниях — провокационных тестов бывает достаточно для достижения этой цели [11]. В некоторых случаях определение причинно-значимого аллергена вызывает сложности. Так, у больных с хроническим рецидивирующим течением АтД, когда проведение традиционного аллергообследования невозможно по причине перманентного обострения заболевания, а также в случаях расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования определить причин-

но-значимый аллерген традиционными методами затруднительно. Такая же ситуация прослеживается и с аллергией на пищевые продукты, в особенности среди детей с тяжелым АтД, когда употребление большого числа продуктов питания вызывает тяжелейшие обострения заболевания. В таких случаях определить с высокой степенью вероятности именно тот или те пищевые аллергены, влияющие на течение болезни у конкретного больного, с использованием традиционных методов невозможно.

Подобная ситуация прослеживается и у пациентов с АтД, сенсibilизированных к КДП. Клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* содержит несколько аллергенных белков, наиболее важное клиническое значение имеют Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 21 и Der p 23, сенсibilизация к которым наиболее часто ассоциирована с клиническими проявлениями аллергических заболеваний. Диагностические и лечебные экстракты аллергенов КДП различаются по содержанию главных аллергенов и, как правило, стандартизированы только по Der p 1 и Der p 2 [12]. Однако в клинической практике пациенты не всегда сенсibilизированы к мажорным аллергенам, оказалось, что сенсibilизация к определенным молекулам аллергенов и их сочетаниям может быть ассоциирована с различными клиническими проявлениями аллергии. Показано, что молекулы КДП Der p 11 и Der p 18, которые являются компонентами тел клещей, чаще распознаются asIgE у больных АтД, в то время как молекулы, которые относятся к фекальным частицам клеща Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 23, чаще распознаются у пациентов с БА [13]. Аллергологи в своей практике нередко встречаются с ситуацией, когда у пациента с АтД результат кожных тестов положительный с диагностическим экстрактом КДП, при лабораторной диагностике определяются asIgE к экстрактам КДП, а при проведении молекулярной аллергодиагностики (МА) с использованием ISAC определяются asIgE к тропомиозину Der p 10, а не к мажорным аллергенам Der p 1, 2/Der f 1, 2. Это может быть обусловлено перекрестной реактивностью к тропомиозину из других источников, а не истинной сенсibilизацией к КДП. При таком результате диагностики АСИТ аллергеном КДП будет скорее всего неэффективной [14]. Более того, неэффективность АСИТ может быть обусловлена и качеством аллергенов: не все коммерческие экстракты однородны по составу и количеству мажорных аллергенов и по уровню белка, их концентрация может варьировать от низких до высоких значений [12]. Определение на молекулярном уровне аллергенов, к которым вырабатываются asIgE, позволяет подобрать индивидуальные лечебные препараты для АСИТ, однако на практике пока это не всегда осуществимо.

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности АСИТ аллергенами КДП у больных АтД с учетом результатов МА.

Материалы и методы

Исследование проведено как проспективное открытое сравнительное.

Критерии включения в исследование:

- мужчины или женщины в возрасте от 5 до 60 лет;
- подтвержденный диагноз АтД в соответствии с общепринятыми международными критериями [15] с или без респираторных проявлений аллергии – АР и/или БА;
- подтвержденная сенсibilизация к аллергенам КДП на основании данных анамнеза, результатов кожного тестирования и/или наличия asIgE к экстрактам аллергенов КДП;
- наличие результатов исследования ISAC ImmunoCAP;
- проведение не менее трех последовательных заверенных курсов АСИТ водно-солевыми растворами аллергенов КДП по ускоренной схеме в течение 3 лет.

Критерии исключения из исследования:

- неспособность пациента или его законных представителей адекватно воспринять инструкцию исследователя по процедуре исследования;
- тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания);
- несогласие пациента на участие в исследовании.

Методы аллергологического обследования

Аллергологическое обследование включало:

1. Сбор аллергологического анамнеза:
 - анамнез настоящего заболевания;
 - анамнез респираторных проявлений атопии;
 - семейный анамнез аллергических заболеваний;
 - фармакологический анамнез;
 - пищевой анамнез;
 - анамнез сопутствующей кожной инфекции и других очагов хронической инфекции.
2. Кожные рick-тесты со стандартными отечественными наборами бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов производства объединения «Биомед» им. И.И. Мечникова. Рick-тесты осуществляли и оценивали согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов по общепринятой методике.
3. Количественное определение общего IgE в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем LabodiaХема (Швейцария – Россия).
4. МА выполнена с применением технологии микрочипов с иммобилизованными на твердой фазе очищенными природными или рекомбинантными компонентами аллергенов (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC), для количественного

определения asIgE против 112 аллергенных молекул из 51 источника аллергенов в одном исследовании (ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Phadia, Uppsala, Швеция). Результаты теста определяются полуколичественно в стандартизованных единицах ISAC Standardized Units (ISU). Уровень asIgE $\geq 0,3$ ISU расценивают как положительный результат.

В течение четырех лет в период с 2016 по 2019 г. на базе отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России были отобраны 32 пациента (20 детей и 12 взрослых) в соответствии с критериями включения и критериями исключения. Средний возраст и стандартное отклонение составили $18,28 \pm 12,85$ года. У 8 из 32 больных (у 7 детей и 1 взрослого) отмечалось легкое течение АтД, средняя степень тяжести – у 6 больных (4 детей и 2 взрослых) и тяжелое течение заболевания диагностировано у 18 больных (9 детей и 9 взрослых).

У 29 (90,6%) больных диагностированы сопутствующие респираторные аллергические заболевания (АЗ): АР у 29 (90,6%) больных и у 12 (37,5%) атопическая БА в сочетании с АР. При аллергологическом обследовании у всех пациентов подтверждена сенсibilизация к бытовым аллергенам: КДП *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus*. У 31 (96,9%) больного выявлено повышение уровня общего IgE ($Me 1495 [Q_1 422; Q_3 3910]$).

Для определения молекулярных показаний к назначению АСИТ и оценки ее эффективности пациентов разделили на 2 группы в зависимости от профиля молекулярной сенсibilизации: с наличием или отсутствием asIgE к мажорным аллергенам клещей домашней пыли *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f1) и/или Der p 2 (f2) (рис. 1).

До начала АСИТ всем пациентам было проведено лечение обострения АтД, подобрана наружная терапия – топическими глюкокортикостероидами (ТГКС), топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК), эмоленты. Также допускалось применение антигистаминных препаратов в рекомендованных для детей и взрослых терапевтических дозах.

Для проведения АСИТ применяли водно-солевые аллергены *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Россия). Препараты представляют собой водно-солевой раствор белково-полисахаридных комплексов, выделенных из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* или *Dermatophagoides farinae* адсорбцией на бензойной кислоте. АСИТ проводилась больным АтД в период клинической или медикаментозной ремиссии ускоренным методом в условиях стационара по ранее разработанной схеме, утвержденной в инструкции по медицинскому применению препарата.

Всем пациентам проведено три курса АСИТ аллергенами КДП по ускоренной схеме в течение трех лет подряд.

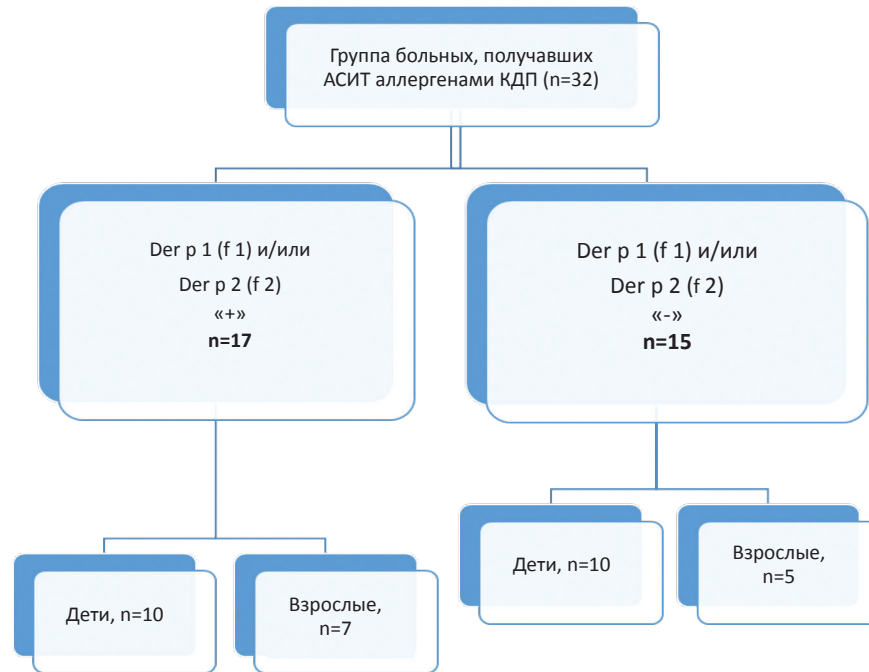


Рис. 1. Распределение больных АтД (n=32), получавших АСИТ аллергенами клещей домашней пыли, в зависимости от профиля молекулярной сенсибилизации и возраста

Для оценки тяжести течения заболевания нами использованы наиболее часто применяющиеся в научно-клинической практике индексы:

1. Индекс оценки тяжести АтД – SCORAD. Для оценки тяжести АтД использовалась полуколичественная шкала SCORAD (Severity Scoring Of Atopic Dermatitis) [16]. Данная шкала объединяет объективные (интенсивность и распространенность кожного поражения) и субъективные (интенсивность ночного кожного зуда и нарушение сна) критерии. Кроме того, проводилась оценка частоты обострений АтД за 1 год. При этом оценивалось среднее число рецидивов обострений АтД в каждой исследуемой группе.

2. Исследовательская глобальная оценка (Investigator's Global Assessment – IGA). Тяжесть поражения кожных покровов оценивают по 5-балльной шкале, где 0 баллов соответствует отсутствию высыпаний, а 4 балла – наиболее интенсивным высыпаниям [17].

3. Оценка дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) у взрослых и детей. Пациенты или их законные представители самостоятельно заполняли специальный опросник, который широко применяется в дерматологии и валидизирован для оценки влияния дерматологического заболевания на качество жизни больного. Опросник состоит из 10 вопросов, для каждого ответа предусмотрены баллы от 0 до 3. Вопросы различаются в опросниках для детей и взрослых. Интерпретация индекса: 0–1 балл – АтД не оказывает эффекта на жизнь пациента; 2–5 баллов – АтД оказывает небольшой

эффект на жизнь пациента; 6–10 баллов – АтД оказывает умеренный эффект на жизнь пациента; 11–20 баллов – АтД оказывает очень сильный эффект на жизнь пациента; 21–30 баллов – АтД оказывает чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента [18].

Также мы оценивали следующие показатели на фоне лечения.

- Оценка потребности в медикаментозной терапии по 4-балльной шкале – от 0 до 3 баллов:
0 баллов – нет потребности в медикаментах;
1 балл – применение препарата 1–2 раза в месяц;
2 балла – применение препарата 1–2 раза в неделю;
3 балла – ежедневный прием препарата.

Отдельно оценивали потребность в применении антигистаминных препаратов и топических ГКС. Также проводилась оценка числа пациентов, отказавшихся от применения ТГКС после лечения.

- Общая оценка пациентом эффективности проведенной терапии.

- Пациент заполнял специальную анкету, отвечая на вопрос «Как Вы оцениваете свое состояние после последнего посещения врача?».

- Полное улучшение состояния – улучшение 100% – «5 баллов».
- Отличное состояние – улучшение 75–99% – «4 балла».
- Хорошее состояние – улучшение 50–74% – «3 балла».
- Удовлетворительное состояние – улучшение 25–49% – «2 балла».

- Незначительное улучшение – улучшение 1–24% – «1 балл».
- Без изменений – улучшение 0% – «0 баллов».
- Состояние ухудшилось – «–1 балл».

Оценку индексов проводили четырежды: до первого, второго и третьего курса лечения и через 6–8 мес после третьего курса АСИТ.

Статистический анализ

Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали следующие показатели: медиана (Me) и верхний (Q₁) и нижний квартили (Q₃) (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами. Отношение шансов OR приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ). Обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica версия 12.0 и SPSS Statistics версия 17.0.

Результаты

В результате АСИТ аллергенами КДП у большинства пациентов обеих исследуемых групп было достигнуто значительное улучшение течения АтД: уменьшилась интенсивность и количество высыпаний, кожного зуда, частота рецидивов заболевания; улучшилось качество жизни. На рис. 2–5 представлено изменение индексов SCORAD, IGA, частоты рецидивов АтД, ДИКЖ.

На протяжении трех лет лечения у большинства пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика состояния кожных покровов с улучшением различной степени выраженности. На рис. 2 представлено число пациентов, у которых отмечено снижение индекса SCORAD на 75% (SCORAD 75) на фоне лечения. После 3-го курса АСИТ у 10 (58,8%)

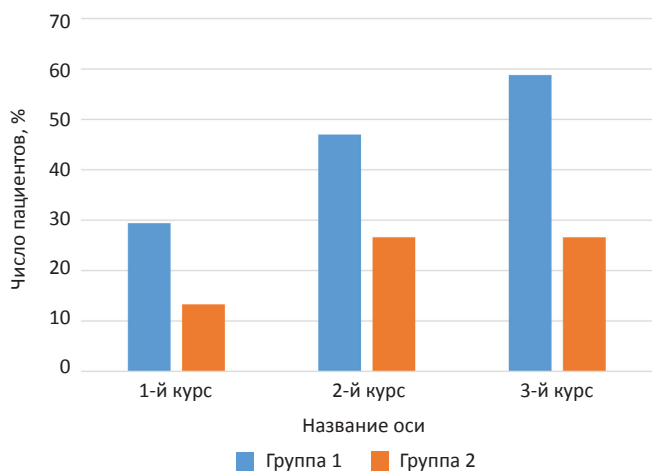


Рис. 2. Число пациентов, достигших улучшения по индексу SCORAD на 75% на фоне проведения АСИТ аллергенами КДП

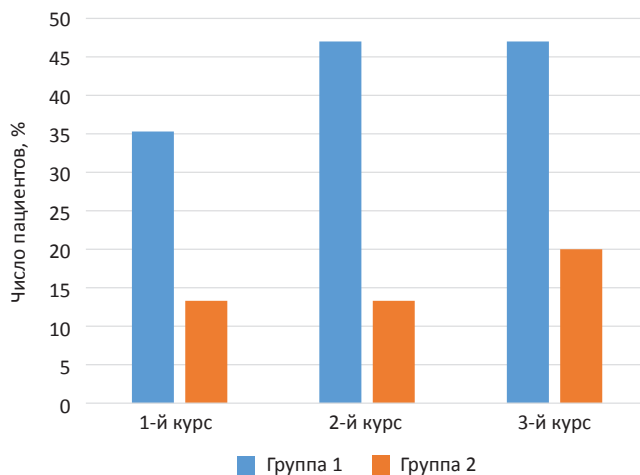


Рис. 3. Число пациентов, достигших значения IGA 0 или 1 на фоне проведения АСИТ аллергенами клещей домашней пыли

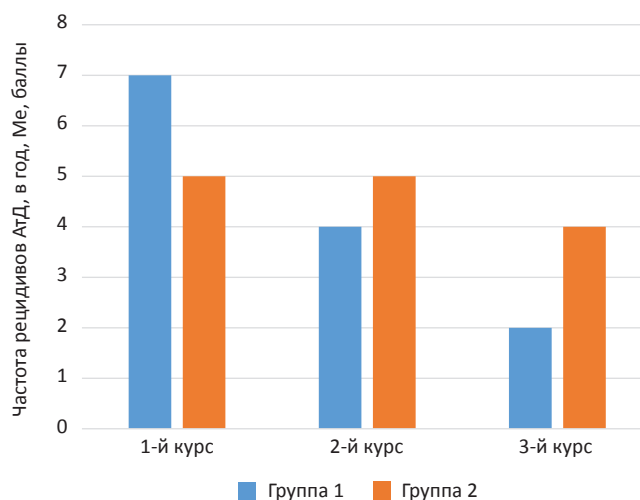


Рис. 4. Изменение медианы частоты рецидивов АтД в год у пациентов групп 1 и 2 на фоне лечения АСИТ аллергенами КДП

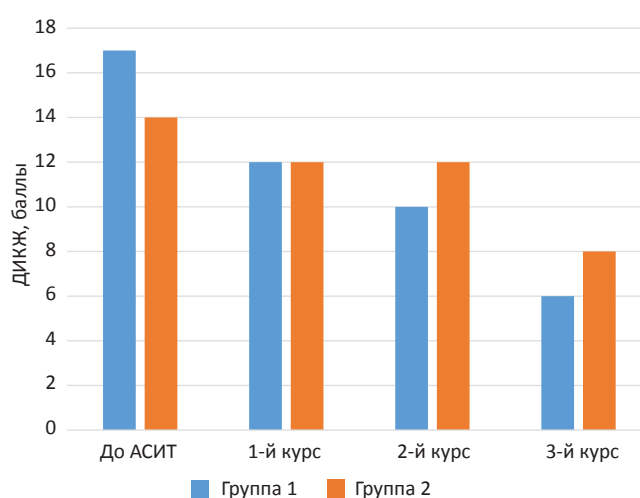


Рис. 5. Изменение индекса ДИКЖ (Me) на фоне проведения АСИТ у пациентов групп 1 и 2

больных в группе 1 и у 4 (26,6%) больных в группе 2 было достигнуто это значение. Таким образом, пациенты, имеющие сенсibilизацию к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f1) и/или Der p 2 (f2), чаще достигали значительно-го уменьшения клинических проявлений АтД (ОШ 3,929, ДИ 95%: 0,879; 17, 56).

Такая же тенденция установлена при оценке показателя IGA: до начала проведения АСИТ достоверных статистических различий между группами выявлено не было, Me [Q₁; Q₃] составляла исходно 2,5 [2; 4] и 3 [2; 4] соответственно. На фоне лечения отмечалось постепенное снижение медианы данного показателя в обеих группах, при этом число пациентов, которые достигли значения 1 или 0 после проведения трех курсов АСИТ, было выше в группе 1, чем в группе 2: 8 (47%) и 3 (20%) соответственно (ОШ 3,556, ДИ 95% 0,730–17,324).

На рис. 3 представлена динамика изменения данного показателя на фоне проведения АСИТ.

антигистаминных препаратах, достоверных различий между группами не выявлено.

Также проводилась оценка пациентом эффективности проведенной терапии по 7-балльной шкале, где 5 баллов расценивали как полное улучшение состояния (100%), а ухудшение состояния как – 1.

В табл. 1 представлено распределение пациентов (%) обеих групп в зависимости от общей оценки эффективности проведенной терапии до и на фоне АСИТ.

Таким образом, после 3-го курса АСИТ большинство пациентов из группы 1 оценивали эффект от проведенного лечения как хороший, отличный, и как полное улучшение – 10 (58,8%) пациентов, в то время как в группе 2 число таких пациентов было всего 6 (40%) ОШ 2,143, ДИ 95% 0,521–8,814.

Помимо эффективности оценивали также безопасность АСИТ у наших пациентов на основании частоты развития и характера нежелательных явлений. Как известно, при проведении АСИТ в ответ

Таблица 1. Результаты оценки эффективности АСИТ у пациентов с АтД (n=32)

Группы больных, число больных, n (%)	Общая оценка эффективности АСИТ, баллы						
	5 Полное улучшение состояния	4 Отличное состояние	3 Хорошее состояние	2 Удовлетворительное состояние	1 Незначительное улучшение	0 Без изменений	-1 Состояние ухудшилось
После 1-го курса АСИТ							
Группа 1	0	1 (5,8)	5 (29,4)	4 (23,5)	3 (17,6)	2 (11,8)	1 (5,8)
Группа 2	0	0	4 (26,7)	6 (40)	4 (26,7)	1 (6,7)	0
После 2-го курса АСИТ							
Группа 1	0	3 (17,6)	2 (11,8)	4 (23,5)	6 (35,3)	2 (11,8)	0
Группа 2	0	3 (20)	4 (26,7)	2 (13,3)	4 (26,7)	2 (13,3)	0
После 3-го курса АСИТ							
Группа 1	1(5,8)	5 (29,4)	4 (23,5)	4 (23,5)	3 (17,6)	0	0
Группа 2	0	3 (20)	3 (20)	5 (33,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	0

В течение трехлетнего периода лечения у большинства больных отмечено не только улучшение состояния кожных покровов, но и снижение числа рецидивов заболевания в год. На рис. 4 показаны медианы частоты рецидивов в течение 1-го, 2-го и 3-го года наблюдения у пациентов обеих групп, получавших АСИТ.

Также мы оценивали влияние проводимой терапии на качество жизни детей и взрослых, страдающих АтД. Для этого оценивали ДИКЖ для детей и взрослых. Пациенты обеих групп отмечали улучшение качества жизни в течение периода наблюдения, достоверных различий между группами до и на фоне лечения не выявлено (см. рис. 5).

На фоне проведения АСИТ у большинства больных отмечалось уменьшение потребности в ТГКС и

на введение аллергена могут развиваться нежелательные побочные эффекты в виде местных или системных реакций. Местные реакции отмечались у большинства больных и выражались покраснением, зудом, отеком в месте инъекции аллергена. Местные реакции разрешались самостоятельно в течение суток. При наличии выраженных местных реакций мы изменяли схему введения аллергена, увеличивая промежутки между очередными инъекциями, и дополнительно назначали H₁-антигистаминные препараты 2-го поколения, применение которых не влияет на эффективность АСИТ. Системные реакции развивались редко, в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях – спустя 30 мин. При проведении АСИТ у наших пациентов не отмечалось тяжелых системных

реакций, легкие системные реакции проявлялись заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем. Также у 2 пациентов было отмечено появление головной боли, повышение температуры тела до субфебрильных цифр (табл. 2).

контролируемых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 385 человек. Установлено, что АСИТ оказывает значительное положительное влияние на пациентов с АтД (ОШ 5,35; 95% ДИ 1,61–17,77), АСИТ продемонстрировала значительную эффективность при длительном ле-

Таблица 2. Нежелательные явления у пациентов группы 1 и группы 2 при проведении АСИТ аллергенами КДП

Нежелательные явления	Число пациентов (абсолютное значение и %) с нежелательными явлениями	
	Группа 1 Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2) «+» n=17	Группа 2 Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2) «-» n=15
Местные реакции	10 (58,8)	8 (53,3)
Системные реакции		
Заложенность носа	2 (11,7)	1 (6,7)
Слезотечение, зуд глаз	2 (11,7)	1 (6,7)
Зуд кожи	4 (23,5)	5 (33,3)
Головная боль	1 (5,9)	0
Повышение температуры тела до субфебрильных значений	1 (5,9)	0

Таким образом, пациенты, имеющие сенсibilизацию к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2), чаще достигали значительного улучшения клинических проявлений АтД по индексу SCORAD (ОШ 3,929, ДИ 95%: 0,879; 17, 56); чаще достигали значения IGA 1 или 0 после проведения трех курсов АСИТ (ОШ 3,556, ДИ 95% 0,730–17,324). Кроме того, пациенты с сенсibilизацией к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2) чаще оценивали эффективность АСИТ как отличную и хорошую по сравнению с пациентами без сенсibilизации к этим компонентам. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии были редки, а их частота значимо не различалась в обеих группах.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность и безопасность АСИТ у больных АтД при условии доказанной сенсibilизации к аллергенам КДП. Литературные данные о применении этого метода при АтД противоречивы, в последние годы были опубликованы два систематических обзора, посвященные данной проблеме. В одном из них представлены данные мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до декабря 2012 г., по эффективности АСИТ при АтД. Было проанализировано восемь рандомизированных

исследований (ОШ 6,42; 95% ДИ 1,31–7,48) и при тяжелом течении АтД (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,31–7,48). Также показан более выраженный положительный эффект подкожной АСИТ (ОШ 4,27; 95% ДИ 1,36–13,39) по сравнению с сублингвальной. Результаты данного мета-анализа демонстрируют умеренный уровень доказательности эффективности АСИТ при АтД (2в) [19]. В 2016 г. представлен другой систематический обзор Cochrane [20], в котором проведен анализ работ по применению АСИТ при АтД, опубликованных до июля 2015 г. В анализ были включены только рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования с применением стандартизованных препаратов экстрактов аллергенов у больных АтД. Авторы проанализировали 12 таких исследований, в которых приняли участие 733 человека. 10 исследований посвящены АСИТ аллергенами КДП (6 исследований – подкожная АСИТ, 4 исследования – сублингвальная АСИТ) и 2 исследования – АСИТ пыльцевыми аллергенами. В трех исследованиях (208 пациентов) существенной разницы при оценке тяжести течения заболевания в исследуемых группах по сравнению с контрольными группами (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,45; 1,26) выявлено не было; разница между симптомами составляла 0,74 по 20-балльной шкале (95% ДИ 1,98; 0,50). В двух других исследованиях (85 участников), напротив, было выявлено существенное уменьшение симптомов АтД, что отразилось в уменьшении глобальной оценки тяжести АтД (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,02; 7,96)

и шкалы интенсивности зуда, разница значений составила 4,20 по 10-балльной шкале (95% ДИ 3,69; 4,71). Проведение мета-анализа было ограничено из-за существенной неоднородности исследуемых групп. Существенных нежелательных явлений при проведении АСИТ при АтД описано не было. Доказательная база позволила рекомендовать АСИТ для лечения пациентов с АтД с доказанной сенсibilизацией к КДП и/или к пыльцевым аллергенам (уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – 2а, В) [15].

Важной особенностью исследований, проводимых в последние годы, является их направленность на разработку новых стратегий в условиях прецизионной медицины. Появление новых методов диагностики, определение специфических биомаркеров заболевания позволяет глубже понимать патогенетические механизмы АтД и разрабатывать персонализированные подходы к ведению пациентов. Очевидно, что АСИТ не может быть одинаково эффективна для всех больных, так как необходимы персонализированный подход к лечению АтД и разработка индивидуальной схемы лечения в зависимости от участия определенных иммунных механизмов в каждом конкретном случае. Тщательное выявление значимых специфических иммунологических и молекулярных аллергологических маркеров дает возможность заранее проводить отбор пациентов, которым необходимо проведение АСИТ, что может существенно повысить эффективность терапии и разработать персонализированные подходы к диагностике и лечению АтД. В нашем исследовании оценка эффективности АСИТ проводилась проспективно с учетом данных молекулярной аллергодиагностики, и наибольшая эффективность АСИТ установлена у больных, сенсibilизированных к мажорным аллергенам *D. farinae* (Der f 1, Der f 1) и/или *D. pteronyssinus* (Der p 1, Der p 2), однако АСИТ была достаточно эффективным методом лечения в обеих исследуемых группах. Объяснить этот феномен можно следующими причинами:

1. У пациентов обеих групп оказались положительные результаты аллергологического обследования с экстрактами аллергенов, но у пациентов группы 2 не выявлено сенсibilизации к мажорным компонентам аллергенов КДП *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2); возможно, у них присутствует сенсibilизация к еще одному мажорному аллергену Der p 23, который ранее не был доступен в тесте ISAC.

2. Коммерческие экстракты аллергенов могут содержать минорные и перекрестно-реагирующие компоненты, за счет действия которых мог быть также достигнут в какой-то мере положительный эффект АСИТ.

3. Комплекс мер в период проведения АСИТ, а именно длительный контроль за состоянием

больных, правильный уход за кожей, эффективная наружная терапия, выполнение элиминационных мероприятий, в том числе диет, позволяет контролировать процесс лечения, реагировать вовремя в случае ухудшения, что в целом приводит к стабильному положительному эффекту.

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают эффективность и безопасность АСИТ аллергенами КДП у больных с АтД и демонстрируют возможность использования молекулярных биомаркеров сенсibilизации к аллергенам КДП для прогноза эффективности АСИТ. Для более точного определения молекулярных показаний к АСИТ необходимо дальнейшее изучение и проведение двойных слепых рандомизированных исследований с участием контрольной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eller E., Kjaer H.F., Høst A., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort // *Allergy*. 2009. Vol. 64. N. 7. P. 1023–1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
2. Schäfer T. The impact of allergy on atopic eczema from data from epidemiological studies // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 8. N. 5. P. 418–422. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e71a7
3. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Roberts G., Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N. 8. P. 992–1007. doi: 10.1111/all.12423
4. 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. Vol. 72. N. 12. P. 1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
5. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins // *Br J Dermatol*. 1982. Vol. 107. N. 5. P. 597–602. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00412.x
6. Zachariae H., Cramers M., Herlin T., Jensen J., Kragballe K., Ternowitz T., et al. Non-specific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985. Vol. 114. P. 48–54.
7. Glover M.T., Atherton D.J. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema // *Clin Exp Allergy*. 1992. Vol. 22. N. 4. P. 440–446. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x
8. Bussmann C., Böckenhoff A., Henke H., Wölfel T., Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 118. N. 6. P. 1292–1298. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.054
9. Darsow U., Forer I., Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011. Vol. 11. N. 4. P. 277–283. doi: 10.1007/s11882-011-0194-7
10. Qin Y.E., Mao J.R., Sang Y.C., Li W.X. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis // *Int J Dermatol*. 2014. Vol. 53. N. 5. P. 650–655. doi: 10.1111/ijd.12302

11. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. N. Suppl 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
12. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., Zhernov Y., Elisyutina O., Campana R., et al. Allergen extracts for in vivo diagnosis and treatment of allergy: is there a future? // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6. N. 6. P. 1845–1855.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.032
13. Resch Y., Michel S., Kabesch M., Lupinek C., Valenta R., Vrtala S. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. N. 4. P. 1083–1091. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.024
14. Chen K.W., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P., Horak F., Bunu C.P., et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143. N. 3. P. 1248–1252.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.048
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33. N. 7. P. 1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N. 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
16. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology*. 1993. Vol. 186. N. 1. P. 23–31. doi: 10.1159/000247298
17. Futamura M., Leshem Y.A., Thomas K.S., Nankervis H., Williams H.C., Simpson E.L. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 74. N. 2. P. 288–294. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062
18. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19. N. 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
19. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., Chung K.Y., Lee K.H. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132. N. 1. P. 110–117. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
20. Tam H., Calderon M.A., Manikam L., Nankervis H., Garcia Núñez I., Williams H.C., et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N. 9. P. 1345–1356. doi: 10.1111/all.12932
- in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992–1007. doi: 10.1111/all.12423
4. Dhimi 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(12):1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
5. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins. *Br J Dermatol*. 1982;107(5):597–602. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00412.x
6. Zachariae H, Cramers M, Herlin T, Jensen J, Kragballe K, Ternowitz T, et al. Non-specific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985;114:48–54.
7. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(4):440–446. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x
8. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Wölfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1292–1298. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.054
9. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(4):277–283. doi: 10.1007/s11882-011-0194-7
10. Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2014;53(5):650–655. doi: 10.1111/ijd.12302
11. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
12. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, Zhernov Y, Elisyutina O, Campana R, et al. Allergen extracts for in vivo diagnosis and treatment of allergy: is there a future? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1845–1855.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.032
13. Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1083–1091. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.024
14. Chen KW, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P, Horak F, Bunu CP, et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1248–1252.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.048
15. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33. N. 7. P. 1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N. 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
16. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298
17. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many op-

REFERENCES

1. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009;64(7):1023–1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
2. Schäfer T. The impact of allergy on atopic eczema from data from epidemiological studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(5):418–422. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e71a7
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies

- tions, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288–294. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062
18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
19. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):110–117. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
20. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Garcia Núñez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy.* 2016;71(9):1345–1356. doi: 10.1111/all.12932

Информация об авторах / Information about the authors

Штырбул Ольга Владимировна, врач отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

E-mail: ovs-495@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8254-9715>

Дворников Антон Сергеевич, зав. кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: dvornikov_as@rsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Хайтов Муса Рахимович, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор, член-корр. РАН. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Елисютина Ольга Гурьевна, в.н.с. отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Феденко Елена Сергеевна, зав. отделением аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Olga V. Shtyrbul, allergologist – immunologist of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: ovs-495@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8254-9715>

Anton S. Dvornikov, head of the Department of Dermatovenereology, Pirogov Russian National Research Medical University, MD, PhD. Address: 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russian Federation.

E-mail: dvornikov_as@rsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Musa R. Khaitov, Musa R. Khaitov, director of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Olga G. Elisyutina, leading researcher of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Elena S. Fedenko, head of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – О.В. Штырбул, А.С. Дворников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко; сбор и обработка материала – О.В. Штырбул, А.С. Дворников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко; написание текста – О.В. Штырбул, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко; редактирование – Е.С. Феденко, М.Р. Хайтов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

O.V. Shtyrbul, A.S. Dvornikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko conceptualized and designed the study. O.V. Shtyrbul, A.S. Dvornikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko contributed to data collection and interpretation of the results. O.V. Shtyrbul, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko drafted the manuscript. E.S. Fedenko, M.R. Khaitov edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors declare no conflicts of interest.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1380>

Случай наследственного ангиоотека с дебютом в пожилом возрасте

© Ю.П. Покалюхина¹, Н.Н. Абрамова²¹ Городская клиническая больница № 8; г. Челябинск, Российская Федерация² Медицинский центр «Лотос»; г. Челябинск, Российская Федерация

В последние годы в мире большое внимание уделяется первичному иммунодефициту – наследственному ангиоотеку (HAO). Практические врачи научились выявлять данное заболевание по характерным клиническим проявлениям, семейному анамнезу еще до проведения специализированных лабораторных исследований. Более 95% составляют случаи HAO с дефицитом/нарушением функции C1-ингибитора, связанные с мутацией в гене *SERPING1*. Среди пациентов с HAO без дефицита C1-ингибитора 25% случаев обусловлены гетерозиготными мутациями в гене *F12*, кодирующем фактор XII Хагемана. В 2017–2018 гг. были открыты еще 2 новых гена, ответственных за HAO с нормальным C1-ингибитором, гены *PLG* и *ANGPT1*. Не всегда в нашей практике можно столкнуться с типичными диагностическими критериями HAO. Трудности в диагностике возникают, когда клиническая картина не подтверждается данными генетического исследования, например, выявляет мутации в генах, не описанные ранее. Необходимо отметить, что около 25% пациентов не имеют семейной истории ангиоотеков, так называемые мутации *de novo*. Обычно HAO дебютирует в первые 2 десятилетия жизни. У 40% больных заболевание развивается в возрасте до 5 лет, а у 75% – до 15 лет. Однако может выявляться и в пожилом возрасте, что представляет определенные трудности. Важно тщательно анализировать коморбидный фон пациента и проводить дифференциальный диагноз с приобретенным ангиоотеком.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, HAO, ангиоотек, первичный иммунодефицит, дефект системы комплемента, C1-ингибитор, дебют

Для цитирования: Покалюхина Ю.П., Абрамова Н.Н. Случай наследственного ангиоотека с дебютом в пожилом возрасте // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 93–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1380>

A case of hereditary angioedema with late adulthood onset

© Yu.P. Pokalyukhina¹, N.N. Abramova²¹ City Clinical Hospital № 8; Chelyabinsk, Russian Federation² Medical Center Lotos; Chelyabinsk, Russian Federation

Over the last years, high attention is given to the hereditary angioedema (HAO). Practitioners can identify the disease by clinical manifestations and family history even before specific laboratory testing. More than 95% of HAO cases are associated with C-1inhibitor deficiency/dysfunction caused by a mutation in *SERPING1* gene. In 25% of patients without C1-inhibitor deficiency HAO is associated with heterozygous mutations in gene *F12* coding Hageman XII factor. In 2017–2018 years two more genes responsible for normal C1-inhibitor HAO were discovered: genes *PLG* and *ANGPT1*. In clinical practice patients do not always meet typical HAO diagnosis criteria. Diagnostic difficulties appear when clinical picture is not confirmed by related genetic testing results, for example, mutations in genes not described earlier are detected. It should be noted that app. 25% of patients do not have any HAO family history, i.e. have so called *de novo* mutations. Normally HAO onset takes place within 2 first life decades. 40% of patients have disease progress before the age of 5, and 75% of patients – before the age of 15 y.o. However, it can appear in elderly age, which means certain diagnostic difficulties. It is important to analyze thoroughly patient's comorbidity and make differential diagnosis with a secondary angioedema.

Keywords: hereditary angioedema, HAO, angioedema, primary immunodeficiency, complement cascade deficiency, C1-inhibitor, onset

For citation: Pokalyukhina YuP, Abramova NN. A case of hereditary angioedema with late adulthood onset. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):93–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1380>

Для корреспонденции

Покалюхина Юлия Петровна,
Российская Федерация, 454071, г. Челябинск,
ул. Горького, д. 28.
E-mail: dpa1@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

For correspondence

Julia P. Pokalyukhina,
28, Gorkogo str., Chelyabinsk, 454071,
Russian Federation.
E-mail: dpa1@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

Статья поступила 19.05.2020 г.
Received: 19.05.2020.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

Особую группу ангионевротических отеков занимает наследственный ангиоотек (НАО). Это генетическое заболевание, в основе которого лежит дефицит С1-ингибитора и/или снижение его функциональной активности. Распространенность данного первичного иммунодефицита составляет 1:50 000 [1].

Среди врачей аллергологов-иммунологов, терапевтов, педиатров, хирургов и других специальностей с каждым годом растет настороженность в отношении НАО. Это связано с большим вниманием, уделяемым данной проблеме. Такие диагностические критерии, как семейный анамнез отеков различной локализации, в том числе случаи гибели от отеков гортани; частые госпитализации с отеками гортани, «острым животом», который не подтверждался хирургической патологией или заболеванием желудочно-кишечного тракта; связь отеков с механическим воздействием, острым респираторным заболеванием, эмоциональным перенапряжением; развитие отека в течение нескольких часов и длительность до нескольких суток; отсутствие лечебного эффекта от антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов, могут быстро помочь заподозрить НАО [2]. Дебют данного заболевания приходится на детский и молодой возраст. Но существуют случаи, когда первые симптомы начинаются в среднем и пожилом возрасте. Это представляет определенные сложности для врача. В таких случаях требуется очень тщательное проведение дифференциального диагноза НАО с приобретенными ангиоотеками, поскольку взрослые пациенты часто имеют множество сопутствующих заболеваний.

Пациентка С., 1948 г.р., впервые обратилась на прием к аллергологу-иммунологу в МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска в июне 2019 г. с жалобами на рецидивирующие отеки в области кистей, лица, глотки, вздутие живота, приступы сильных, распирающих болей в области кишечника, сопровождающиеся рвотой. Отеки развивались медленно, проходили в течение 14–48 ч.

Анамнез болезни. Считает себя больной с 2017 г., когда стали беспокоить отеки в области кистей рук с кратностью 1 раз в 1–2 мес. Провоцирующие факторы четко выделить не могла. Лечение получала амбулаторно антигистаминными препаратами и системными глюкокортикостероидами без выраженного эффекта. В 2018 г. дважды госпитализировалась в стационар с отеком гортани. Состояние пациентки ухудшалось, участились рецидивы ангиоотеков, увеличилась интенсивность проявлений симптомов, удлинились сроки разрешения ангиоотека с 14 до 48 ч. В марте 2019 г., затем в

июне 2019 г. находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии с тяжелым отеком гортани, языка. Получала лечение с диагнозом «отек Квинке тяжелой степени» — адреналин, дексаметазон, преднизолон, кислородотерапия.

Аллергоанамнез ранее не отягощен, лекарственную непереносимость отрицает.

Наследственный анамнез по ангиоотекам, аллергическим заболеваниям не отягощен.

Сопутствующая патология: неатрофический неактивный гастрит, дискинетический колит с минимальной степенью активности, гипертоническая болезнь 2-я стадия (принимает альфа- и бета-адреноблокатор карведилол 12,5 мг 2 раза в день), дислипидемия, начальная катаракта.

При объективном осмотре — без особенностей. Масса тела — 57 кг, рост — 160 см.

Предварительный диагноз: дифференциация между наследственным и приобретенным ангиоотеком с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора.

Результаты обследования

- Общий анализ крови — патологии не выявлено.
- Биохимический анализ крови: АЛТ — 56 Ед/л (0–40), АСТ — 39 Ед/л (0–40), билирубин прямой — 0,9 мкмоль/л (0–5,1), билирубин общий — 11,4 мкмоль/л (0–20,5), холестерин — 7,2 ммоль/л (0–5,2), креатинин — 79 мкмоль/л (44–88), глюкоза — 5,3 ммоль/л (3,3–6,1), общий белок — 36,78 г/л, альбумин — 42,02 г/л, калий — 4,31 ммоль/л, натрий — 128,6 ммоль/л.
- Общий IgE — 4,7 МЕ/мл (референтные значения 0–100).
- Иммуноферментный анализ (ИФА) к гельминтам (описторхиям, лямблиям, токсокарам) — не обнаружены.
- ИФА антитела к хеликобактеру пилори — не обнаружены.
- ИФА антитела к сифилису — не обнаружены.
- Маркеры вирусных гепатитов — HBsAg — не обнаружен, Анти HCV-сум не обнаружен.
- ИФА к вирусу иммунодефицита человека — не обнаружен.
- Копрограмма — патологии не выявлено.
- Фиброгастроуденоскопия — хронический неактивный гастрит.
- Фиброколоноскопия — хроническое воспаление слизистой толстой кишки, минимальной степени активности.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — структура и эхогенность визуализируемых органов в пределах допустимых возрастных параметров, без значимых изменений.

- Электрокардиограмма – ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 85 в минуту. Единичная желудочковая экстрасистола. Замедление внутрипредсердного проведения.

- Онкомаркеры: СА-19-9 – 1,0 ЕД/мл (меньше 40), СА125 – 3,8 ЕД/мл (меньше 35), СА15-3 – 8,22 ЕД/мл (меньше 37), РЭА – 3,1 нг/мл (меньше 5), АФП – 0,9 ЕД/мл (0–14 ЕД/мл).

- С3 июнь 2019 г. – 1,54 г/л (референтные значения 0,83–1,93), С4 от 21.06.2019 г. – 0,06 г/л (референтные значения 0,15–1,57).

- Ингибитор С1-эстеразы июнь 2019 г. – 0,06 Ед/мл (референтные значения 0,7–1,3).

Консультация специалистов: осмотр онколога – доброкачественные дисплазии молочной железы.

Осмотрена стоматологом, оториноларингологом, гинекологом, терапевтом – патологии не выявлено.

Исследование в ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора:

1. Генетическое исследование крови: результаты ДНК-анализа август 2019 г. (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»).

2. HAE551.1 SERPING1 (C1NH) – N, HAE551.1 C1NH, gross del/dup – N, HAE551.1 F12, exons 9–10 – N. Исследования генов PLG, ANGPT1 не проводились.

Анализ крови на функциональную и количественную активность С1 ингибитора:

Активность С1-ингибитора комплемента человека от 22.07.2019 г. – **26,41%** (референтные значения 70–130). Количество С1-ингибитора эстеразы от 22.07.2019 г. – **1 мг/дл** (референтные значения 23–41).

Медицинские рекомендации. Ввиду неэффективности терапии ангиоотечек антигистаминными и глюкокортикостероидными препаратами пациентке была назначена транексамовая кислота в суточной дозе 3000 мг. На фоне приема с 01.07.2019 г. отеков не стало. Но при попытке снизить дозу менее 3000 мг в сутки вновь появлялись отеки ладоней, плеча, вздутие и боли в животе до 3 раз за месяц. Учитывая отсутствие наследственного анамнеза ангиоотечек, поздний возраст начала болезни, нормальные результаты генетического исследования, пациентке выставлен диагноз хронической идиопатической гигантской крапивницы с ангиоотеками. С октября 2019 г. был назначен омализумаб 300 мг 1 раз в месяц подкожно. Прием омализумаба на протяжении 6 мес был на фоне транексамовой кислоты. Попытка убрать транексам не привела к положительному эффекту. Омализумаб был отменен ввиду неэффективности терапии.

На основании вышеизложенного пациентке был выставлен клинический диагноз: **D84.1** Дефицит С1-ингибитора: наследственный ангиоотек, хроническое рецидивирующее течение. История болезни пациентки С. была доложена ведущему специалисту ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Е.А. Латышевой.

Заключение

Молекулярно-генетический анализ НАО на сегодняшний день позволяет выявлять до 91% случаев НАО как I и II типа, так и III типа с точным определением молекулярной причины заболевания и проводится с целью подтверждающей, дифференциальной, досимптомной и пренатальной диагностики НАО [3].

Описанный клинический случай является одним из исключений и доказывает, что общепринятые диагностические критерии наследственного ангиоотека не всегда являются очевидными. В данном примере мы столкнулись с первичным случаем НАО в конкретной семье и с, вероятно, новой мутацией de novo.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Наследственный ангионевротический отек.* Клинические рекомендации (проект). М.: 2019.
2. Нурпенсов Т.Т., Якупов А.Ю., Хан В.В. Современные подходы к диагностике и лечению наследственного ангионевротического отека // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2018. № 3. С. 490–492.
3. med-gen.ru [интернет]. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Программа генотипирования больных наследственным ангионевротическим отеком [дата обращения: 12.07.2020]. Доступ по ссылке: <https://med-gen.ru/docs/nao.pdf>

REFERENCES

1. Hereditary angioedema. Clinical recommendations (project). M.: 2019 (In Russ.).
2. Nurpeissov TT, Yakupova AY, Khan VV. Modern patterns to diagnostics and treatment of hereditary angioedema. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta.* 2018;(3):490–492 (In Russ.).
3. med-gen.ru [Internet]. Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie «Mediko-geneticheskii nauchnyi tsentr imeni akademika N.P. Bochkova». Programma genotipirovaniya bol'nykh nasledstvennym angionevroticheskim otekom [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://med-gen.ru/docs/nao.pdf> (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Покалюхина Юлия Петровна, главный внештатный аллерголог-иммунолог Управления здравоохранения г. Челябинска, врач аллерголог-иммунолог Муниципального автономного учреждения здравоохранения ордена Знака Почета «Городская клиническая больница № 8». Адрес: Российская Федерация, 454071, г. Челябинск, ул. Горького, д. 28.

E-mail: dpa1@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

Абрамова Наталья Николаевна, главный взрослый внештатный аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Челябинской области, зав. отделением аллергологии-иммунологии медицинского центра «Лотос», кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 454007, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 17.

E-mail: docann@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-74460910>

Julia P. Pokalyukhina, chief freelance allergologist-immunologist of the Chelyabinsk City Health Department, allergologist-immunologist, City Clinical Hospital 8. Address: 28, Gorkogo str., Chelyabinsk, 454071, Russian Federation.

E-mail: dpa1@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

Natalia N. Abramova, chief adult freelance allergologist-immunologist of the Ministry of health of the Chelyabinsk region, head of the Department of Allergology and Immunology of the medical center Lotos, MD. Address: 17, Lenina ave., Chelyabinsk, 454007, Russian Federation.

E-mail: docann@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-74460910>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – Ю.П. Покалюхина, Н.Н. Абрамова; сбор и обработка материала – Ю.П. Покалюхина; написание текста – Ю.П. Покалюхина; редактирование – Н.Н. Абрамова.

Благодарность

За помощь в переводе Турчиной Людмиле Евгеньевне.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

J.P. Pokalyukhina, N.N. Abramova conceptualized and designed the study. J.P. Pokalyukhina contributed to data collection, interpreted the results. J.P. Pokalyukhina drafted the manuscript. N.N. Abramova edited the draft of the manuscript.

Acknowledgement

We would like to thank L.E. Turchina for her help in translation.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1381>

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

© Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Л. Лаберко, Д.Е. Першин, Е.В. Калинина, Е.В. Райкина, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; г. Москва, Российская Федерация

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) является самой жизнеугрожающей формой первичных иммунодефицитных состояний, приводящей к гибели пациента, если не проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первые годы жизни. Ранняя диагностика заболевания позволяет избежать развития множественных жизнеугрожающих осложнений, максимально сохранить удовлетворительным соматический статус пациента, что в свою очередь является ключевым условием для успешного проведения ТГСК. В данных клинических рекомендациях представлен подробный алгоритм диагностики ТКИН и ее осложнений, комплексный подход к терапии, включая ТГСК, освещены вопросы пренатальной диагностики и генетического консультирования семьи.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, пневмоцистная пневмония, внутривенный иммуноглобулин, материнский химеризм, пренатальная диагностика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Лаберко А.Л., Першин Д.Е., Калинина Е.В., Райкина Е.В., Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Бурлаков В.И., Балашов Д.Н., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 97–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1381>

FEDERAL CLINICAL GUIDELINES

Primary immunodeficiency: severe combined immunodeficiency

© Y. Rodina, E. Deripapa, A. Laberko, D. Pershin, E. Kalinina, E. Raikina, A. Roppelt, D. Yuxhacheva, V. Burlakov, D. Balashov, A. Rumiantsev, A. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Moscow, Russian Federation

Severe combined immunodeficiency (SCID) is the most life-threatening form of primary immunodeficiency, fatal within the first years of life if hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is not performed. Early diagnosis is crucial for prevention of multiple life-threatening complications, which in turn allows for successful HSCT. Current publication contains clinical recommendations for diagnosis of SCID and its complications, complex treatment, including HSCT, prenatal diagnostics and genetic family counselling.

Keywords: primary immunodeficiency, severe combined immune deficiency, pneumocystic pneumonia, intravenous immunoglobulin, maternal chimerism, prenatal diagnostic, hematopoietic stem cells transplantation

For citation: Rodina YA, Deripapa EV, Laberko AL, Pershin DE, Kalinina EV, Raikina EV, Roppelt AA, Yuxhacheva DV, Burlakov VI, Balashov DN, Rumiantsev AG, Shcherbina AYU. FEDERAL CLINICAL GUIDELINES. Primary immunodeficiency: severe combined immunodeficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):97–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1381>

Для корреспонденции

Родина Юлия Александровна,
Российская Федерация, 117997, г. Москва,
ул. Саморы Машела, д. 1.
E-mail: rodina.julija@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

For correspondence

Yulia A. Rodina,
1, Samory Mashela str., Moscow, 117997,
Russian Federation.
E-mail: rodina.julija@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Статья поступила 10.02.2020 г.
Received: 10.02.2020.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.
Рекомендована к публикации
Е.А. Латышевой

1. Краткая информация

1.1. Определение

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – генетически обусловленный (первичный) иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и НК-лимфоцитов, что ведет к ранним, крайне тяжелым инфекциям вирусной, бактериальной и оппортунистической природы и в отсутствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – к смерти в первые два года жизни [1–3].

Информация для пациента. ТКИН – генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит тяжелейший дефект иммунитета. Заболевание характеризуется тяжелыми инфекциями вирусной и бактериальной природы и в отсутствие трансплантации стволовых клеток приводит к смерти в первые два года жизни.

ТКИН вызвана поломками (мутациями) в различных генах, ответственных за созревание и функцию в первую очередь Т-лимфоцитов, в некоторых случаях – и других субпопуляций лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа более 20 форм ТКИН, однако часть пациентов имеют до сих пор не верифицированные генетические дефекты. Для пациентов с ТКИН характерно раннее (в первые недели или месяцы жизни) начало клинических проявлений заболевания в виде жидкого стула, упорной молочницы, пеленочного дерматита и тяжелых инфекций. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной и/или генерализованной БЦЖ-инфекции.

На фоне тяжелых инфекций наблюдается отставание в физическом и моторном развитии. Следует помнить, что даже при наличии ТКИН у младенцев не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально. Трансплацентарная передача материнских лимфоцитов может вызвать симптомы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), называемой в этом случае материнско-фетальной РТПХ. Она проявляется в основном в виде кожной сыпи и/или поражения печени, кишечника.

ТГСК является единственным способом сохранить пациенту жизнь. ТГСК проводится от совместимого брата/сестры, при их отсутствии – от неродственного совместимого донора или от родителей. Исходы ТГСК зависят во многом от имеющегося инфекционного статуса, поражения органов и систем.

Риски рождения других детей с ТКИН в данной семье составляют от 25 до 50%. Рекомендуется проведение семейного консультирования прена-

тальной/преимплантационной диагностики для исключения рождения других детей с данным заболеванием.

1.2. Этиология и патогенез

ТКИН вызвана мутациями в различных генах, вызывающих дефицит различных ключевых молекул и факторов, необходимых для созревания и нормальной дифференцировки Т-лимфоцитов, в некоторых случаях – и других субпопуляций лимфоцитов (рис. 1).

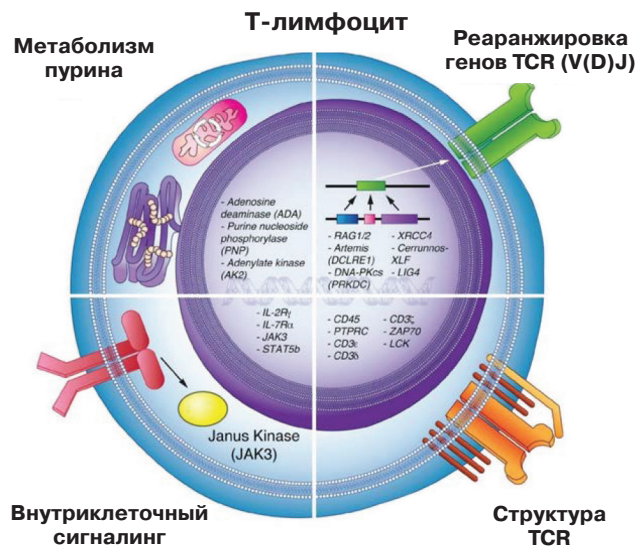


Рис. 1. Схема основных механизмов формирования и дифференцировки Т-лимфоцитов [4]

ADA – аденозиндеаминаза; AK2 – аденилат-киназа; CD3delta – delta цепь рецептора Т-лимфоцитов (CD3); CD3epsilon – epsilon цепь рецептора Т-лимфоцитов (CD3); CD3zeta – zeta цепь рецептора Т-лимфоцитов (CD3); CD45 – CD45 protein tyrosine phosphatase – тирозинфосфатаза протеина CD45; DNA-PKcs – DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit – ДНК-зависимая протеинкиназа, каталитическая субъединица; DCLRE1 – DNA cross-link repair 1 protein – ДНК-сшивающий белок 1; IL7RA – альфа-цепь рецептора интерлейкина-7; IL2RG – гамма-цепь рецептора интерлейкина-2; JAK3 – Janus киназа-3; LIG4 – DNA ligase 4 – ДНК-лигаза 4; LSK – Lymphocyte kinase – тирозинкиназа белков-мишеней Т-лимфоцитов; PNP – purine-nucleoside phosphorylase – пуридинуклеозидфосфорилаза; PTPRC – protein tyrosine phosphatase receptor type C – тирозинфосфатаза С рецепторного типа; RAG1/RAG2 – recombination-activating gene – ген-активатор рекомбинации 1/2; STAT5b – Signal transducer and activator of transcription 5B – сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 5B; XLF/NHEJ1 – non-homologous end-joining factor 1 – белок негомологичного соединения ДНК; XRCC4 – X-ray repair cross-complementing protein 4 – рентгенконтрастный белок 4 репарации ДНК; ZAP – zeta associated protein-zeta – ассоциированный белок.

В настоящее время известна генетическая природа более 20 форм ТКИН [1–3], часть пациентов имеет до сих пор не верифицированные генетические дефекты. Заболевание может наследоваться как Х-сцепленно (приблизительно в половине случаев), так и аутосомно-рецессивно [5].

Предполагаемая частота встречаемости тех или иных генетических дефектов, вычисленная на основании данных неонатального скрининга ТКИН в США [6], представлена на рис. 2.

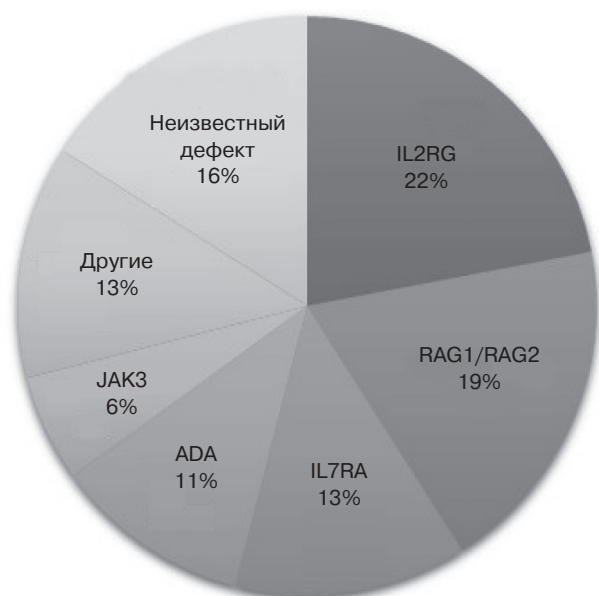


Рис. 2. Диаграмма, представляющая частоту обнаружения различных генетических дефектов, лежащих в основе ТКИН

Как известно, Т-лимфоциты являются основными эффекторными и регуляторными клетками приобретенного иммунитета. В их отсутствие страдают функции противомикробного, противовирусного иммунитета, нарушается формирование аутоотолерантности. Даже в случаях присутствия у пациентов В-лимфоцитов функция антителообразования также значительно страдает, так как для ее осуществления необходимо взаимодействие Т- и В-лимфоцитов [3].

1.3. Эпидемиология

Частота рождения пациентов с ТКИН составляет 1:58 000 новорожденных (1:46 000–1:80 000), среди пациентов преобладают лица мужского пола [6–8].

1.4. Кодирование по МКБ-10

D.81 Комбинированные иммунодефициты.

1.5. Классификация

На основании классификации первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) 2017 г., разработанной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), выделяют 2 группы ТКИН, в зависимости от наличия или отсутствия В-лимфоцитов: Т⁻В⁻ и Т⁻В⁺ [5, 9]. Эти две большие группы могут быть также подразделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия НК-клеток: Т⁻В⁻НК⁺, Т⁻В⁻НК⁻, Т⁻В⁺НК⁺, Т⁻В⁺НК⁻ (табл. 1).

1.6. Клиническая картина

Клиническая картина заболевания практически не зависит от генетического дефекта. Для пациентов с ТКИН характерно раннее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде упорной диареи, синдрома мальабсорбции, инфекций кожи и слизистых (в первую очередь кандидоз), прогрессирующего поражения респираторного тракта. Возбудителями инфекций могут являться бактерии, вирусы, грибы, условно патогенные микроорганизмы (в первую очередь *Pneumocystis jiroveci*). Цитомегаловирусная инфекция протекает в виде интерстициальной пневмонии, гепатита, хориоретинита. Несмотря на то что кандидоз не является редкостью у здоровых детей первых месяцев жизни, у пациентов с ТКИН он имеет упорный, рецидивирующий характер. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной и/или генерализованной *M. bovis* инфекции, которая проявляется в виде уплотнения и казеозного поражения в месте инъекции, увеличения регионарных лимфоузлов, специфического поражения кожи в виде элементов сыпи или строфулуса. Следует помнить, что у многих младенцев с ТКИН не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы. В течение нескольких месяцев ребенок может расти и развиваться нормально, особенно если вакцинация БЦЖ не была проведена при рождении [1–4].

2. Диагностика

Согласно консенсусу Европейского общества иммунодефицитов (ESID), для подтверждения диагноза ТКИН необходима комбинация признаков [9]:

одного из следующих:

- инвазивные бактериальные, вирусные, грибковые или оппортунистические инфекции
 - длительная диарея с отставанием в физическом развитии;
 - приживление материнских Т-лимфоцитов;
 - семейный анамнез ТКИН;
- наличие патогенного генетического дефекта (мутации) в одном из генов, ответственных за развитие ТКИН;
 - в сочетании с:
- дебютом симптомов в возрасте младше 2 лет;
- исключением ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека);
- двумя из следующих критериев:
 - лимфопения менее 1000 кл/мкл;
 - значительное снижение содержания CD3⁺ Т-лимфоцитов (менее 20% от общего количества лимфоцитов) или менее 300 кл/мкл;
 - повышение содержания γ/δ Т-лимфоцитов;
 - значительно сниженная/отсутствующая пролиферация в ответ на митогены или стимуляцию

Таблица 1. Тип наследования и иммунологические нарушения при основных формах ТКИН

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Клинические особенности	IgG	Циркулирующие лимфоциты		
				T	B	NK
T-V⁺ ТКИН						
Дефицит γ -цепи	XC		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит JAK3	AP		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит IL7R α	AP		↓↓	↓↓	N/↑	N
Дефицит CD45	AP	Нормальные $\gamma\delta$ T-клетки	↓	↓↓	N/↑	↓
Дефицит CD3	AP	Отсутствие $\gamma\delta$ T-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит CD3 ϵ	AP	Отсутствие $\gamma\delta$ T-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит CD3 ζ	AP	Отсутствие $\gamma\delta$ T-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит Coronin1A	AP	EBV-ассоциированная лимфопролиферация	↓	↓CD3	N	N
Дефицит DOCK2	AP	Снижение функции NK-клеток	↓ или N	↓CD3	N	N
T-V-ТКИН						
Дефицит AK2 (ретикулярная дисгенезия)	AP	Гранулоцитопения тромбоцитопения, глухота	↓↓	↓↓	↓ или N	↓↓
Дефицит RAG1	AP	Нарушение VDJ рекомбинации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит RAG2	AP	Нарушение VDJ рекомбинации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит DNA PKCs	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития, аутоиммунитет, гранулемы	↓↓	↓↓	↓ или N	N
Дефицит DCLRE1C (Artemis)	AP	Повышенная чувствительность к радиации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит Cernunnos	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ДНК-лиагазы IV	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ADA	AP	Расширение костно-хондральных сочленений, неврологическая симптоматика, нарушение слуха	↓↓	↓↓	↓	↓

TCR (менее 10% по отношению к данным практически здоровых лиц);

– значительно сниженная/отсутствующая активность ADA (аденозиндезаминаза) (менее чем 2% по отношению к данным практически здоровых лиц).

2.1. Жалобы и анамнез

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ТКИН подробный опрос жалоб, сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза с целью верификации типичных симптомов, наличия потенциального указания на тип наследования заболевания и оценки тяжести состояния [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4). Классификации уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций приведены в табл. 2, 3.

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-гематолог
2. врач аллерголог-иммунолог
3. врач-педиатр
4. врач общей практики (семейный врач)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные мета-анализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты не презентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум I убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум I убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум I убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Комментарии: родители пациента, как правило, предъявляют жалобы на появившийся с первых месяцев жизни жидкий стул, отсутствие прибавки массы тела, трудно поддающиеся лечению пеленочный дерматит и молочница во рту. Иногда родители сообщают об одной или нескольких перенесенных тяжелых инфекциях (пневмония, сепсис), но нередко первая

же респираторная инфекция протекает настолько тяжело, что наводит на мысль об иммунологической недостаточности.

При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и смертей детей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний. Смерти мальчиков в нескольких поколениях в семье позволяют предполагать X-сцепленный характер заболевания. Близкородственный брак у родителей увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.

При опросе родителей следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку массы тела, сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний (диареи, грибковых поражений кожи и слизистых, пневмонии и инфекций других локализаций). Также необходимо узнавать, проводилась ли вакцинация БЦЖ в роддоме, отмечались ли изменения в месте вакцинации БЦЖ и регионарных лимфоузлах через 3–4 мес после вакцинации [10].

2.2. Физикальное обследование

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН проводить полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

1. **Физическое развитие:** пациенты с ТКИН обычно отстают в прибавке массы тела с первых месяцев жизни с прогрессирующим развитием гипотрофии тяжелой степени. Подкожно-жировой слой обычно резко истончен. Также задержка психомоторного развития вследствие тяжелых инфекций.

2. **Термометрия:** у пациентов с ТКИН нередко отмечаются «немотивированные» субфебрилитеты и лихорадка без явного на момент обращения очага инфекции. Однако нередко бывает и обратная ситуация – отсутствие температурной реакции на тяжелую, генерализованную инфекцию.

3. **Осмотр кожных покровов:** важно обратить внимание на наличие кандидозного поражения кожи и слизистых, мацераций перианальной области (вследствие хронической диареи). В случае предшествующего переливания пациентам необлученной эритроцитарной массы или при приживлении материнских лимфоцитов (материнский химеризм) возможна пятнисто-папулезная полиморфная сыпь, свидетельствующая о наличии реакции «трансплантат против хозяина». Необходимо осмотреть левое плечо в месте вакцинации БЦЖ для исключения локального БЦЖита и остальные кожные покровы на предмет инфильтративных полиморфных элементов (генерализованный БЦЖит) [10, 11].

4. **Пальпация групп периферических лимфоузлов:** в целом для пациентов ТКИН характерна гипоплазия периферической лимфоидной ткани, однако в случае БЦЖита может отмечаться подмышечная лимфаденопатия слева.

5. **Органы дыхания:** пневмонии при ТКИН нередко имеют этиологию *P. jirovicii*. Как известно, такие пневмонии сопровождаются прогрессирующей дыхательной недостаточностью с тахипноэ, снижением сатурации кислородом, обилием крепитирующих хрипов, малопродуктивного навязчивого кашля.

6. **Пищеварительная система:** часто характерно вздутие живота, диарейный синдром, срыгивание и рвота, с нарушением толерантности энтеральной нагрузки, вплоть до полного отказа от еды. Стул, как правило, жидкий с большим количеством слизи, в некоторых случаях с прожилками крови и примесью неперевариваемого питания.

7. **Пальпация печени и селезенки:** увеличение печени отмечается нередко как проявление токсического гепатита при дефектах пуринового обмена, печеночной формы РТПХ. Спленомегалия характерна для тяжелого течения инфекционных осложнений, септического процесса, а также генерализованной БЦЖ-инфекции [10–12].

2.3. Лабораторная диагностика

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН, а также с установленным диагнозом ТКИН проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой для оценки лимфопении как диагностического критерия заболевания [1, 9, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для пациентов с ТКИН в большинстве случаев характерна глубокая лимфопения менее 1000 кл/мкл, также может отмечаться анемия, признаки хронического воспаления различной выраженности (легкой до тяжелой степени тяжести).

Рекомендуется всем пациентам с ТКИН проводить биохимический анализ крови с обязательным исследованием общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина, АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы), ЛДГ (лактатдегидрогеназы), ЩФ (щелочной фосфатазы), ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), глюкозы, амилазы, липазы, холестерина, калия, натрия и кислотно-щелочного состояния (КЩС, рН) для оценки тяжести соматического статуса и степени поражения органов [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется всем пациентам с ТКИН проведение микробиологического и вирусологического исследований различных сред организма для выявления сопутствующей патологии [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: серологические исследования у пациентов с ТКИН неинформативны и не должны применяться. Вирусологический статус пациента характеризуется количественным определением вирусов CMV (cytomegalovirus – цитомегаловирус), EBV (Epstein-Barr virus – вирус Эпштейна–Барр), HHV6 (Human herpesvirus 6 – герпесвирус, 6-й тип) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и ликворе, в бронхоальвеолярном лаваже дополнительно к вышеуказанным также вирусов респираторной группы [РС-вирус (респираторно-синтициальный вирус)], аденовирусов, метапневмовирусов, коронавируса, вирусов парагриппа), в кале и биопсийном материале слизистой ЖКТ – норовирусов, аденовирусов, ротавирусов, астровирусов, а также CMV, EBV, HHV6. Необходимо помнить, что отсутствие виремии не является свидетельством негативного вирусологического статуса, необходимо исследование соответствующих сред при поражении тех или иных органов пораженных (вплоть до проведения биопсии).

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН, а также с подтвержденным диагнозом ТКИН выполнять исследование концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) для оптимального мониторинга претрансфузионного уровня IgG, а также выявления дисгаммаглобулинемии за счет повышения уровня IgM по отношению к низким уровням IgA и IgG [13, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в большинстве случаев у пациентов с ТКИН с первых месяцев жизни выявляется гипогаммаглобулинемия. Однако, учитывая низкие возрастные нормы у детей первого года жизни, оценка уровня иммуноглобулинов нередко является малоинформативной в постановке диагноза ТКИН. Не стоит забывать также, что нормальные уровни IgG в первые месяцы жизни обусловлены персистенцией материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно, и могут иметь место у младенцев с ТКИН. Даже при нормальной концентрации иммуноглобулинов при ТКИН их специфичность значительно страдает, что можно определить по низкому титру поствакцинальных антител в случае вакцинации ребенка.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проводить иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD3-CD16⁺56⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺HLA-DR⁺) для верификации диагноза [9, 12, 13, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при проведении иммунофенотипирования значительное снижение содержания Т-лимфоцитов встречается при всех формах ТКИН (менее 300 кл/мкл или менее 20% от общего количества лимфоцитов), однако число В-лимфоцитов и НК-клеток

зависит от генетического дефекта, лежащего в основе ТКИН, и может быть переменным.

Нормальное или близкое к нормальному общее число CD3⁺Т-лимфоцитов отмечается также при материнском химеризме. Однако при расширенном иммунофенотипировании эти лимфоциты имеют фенотип клеток памяти CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺/CD3⁺CD8⁺CD45RO⁺.

Патогномичным для X-сцепленной формы ТКИН, обусловленной дефектом общей гамма-цепи рецептора ИЛ-2 (интерлейкин-2) является резкое снижение CD3⁺CD25⁺ субпопуляции Т-лимфоцитов.

- **Рекомендуется** для всех пациентов с подозрением на ТКИН, а также при установленном диагнозе ТКИН анализ пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на стимуляцию митогенами [реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)] для выявления снижения пролиферативной активности [9, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для всех вариантов ТКИН характерно выраженное снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митогены (менее 10% по сравнению с контролем).

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН определение маркеров нормального формирования Т-клеточного рецептора TREC (T-cell excision circles – кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся в процессе формирования Т-клеточного рецептора) для выявления глубины Т-клеточного дефекта как дополнительного критерия постановки диагноза ТКИН [16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: TREC являются критерием эффективности созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе. Концентрация TREC значительно снижена при всех видах ТКИН независимо от генетического дефекта (менее 50 • 10⁵ лейкоцитов).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН определение материнского химеризма в Т-лимфоцитах (CD3⁺) методом FISH (fluorescence in situ hybridization – метод флуоресцентной гибридизации “in-citu”) у пациентов мужского пола или HLA-типирования у пациентов как женского, так и мужского пола для подтверждения/исключения синдрома приживления материнских лимфоцитов (материнской «реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)») [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: более чем у 40% пациентов с ТКИН развивается персистенция материнских Т-лимфоцитов, проникающих в организм пациента трансплацентарно, вызывая развитие синдрома приживления материнских лимфоцитов (материнской РТПХ). Это осложнение влечет за собой тяжелое поражение практически всех

органов и систем пациента, в первую очередь кожи, кишечника, печени, и требует лечения с использованием интенсивной иммуносупрессивной терапии.

• **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом ТКИН проведение молекулярно-генетического исследования соответствующих генов для семейного консультирования [9, 13, 19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: клинико-лабораторной картины, как правило, достаточно для подтверждения диагноза ТКИН. В связи с необходимостью проведения немедленной ТГСК при ТКИН генетическое подтверждение диагноза не требуется для проведения этого вида лечения, однако необходимо для последующего семейного консультирования. Выявление мутаций причинных генов проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования полученных продуктов или с применением методов секвенирования нового поколения (NGS – next generation sequencing) с последующим подтверждением дефекта методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). В настоящее время используют таргетные панели, включающие в себя основные описанные гены, ответственные за развитие ПИДС (от 250 до 400 в зависимости от лаборатории), а также полное экзомное секвенирование. По методу Сэнгера проводят стартовое исследование гена *IL2RG* у лиц мужского пола с иммунофенотипом ТКИН ($T^+B^+NK^-$), при нормальной его последовательности, женском поле пациента и/или другом иммунофенотипе ТКИН и частоты встречаемости дефекта применяются панели NGS или полное экзомное секвенирование.

При наличии подозрительных фенотипических симптомов необходимо исключить делецию короткого плеча 22-й хромосомы (синдром Ди Георга) методом FISH.

• **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН выполнение HLA-типирования (Human leukocyte antigens – антигены гистосовместимости человека) по двум классам с высоким разрешением для проведения ТГСК [21, 22]. Алгоритм подхода к ТГСК при ТКИН представлен на рис. 3.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: так как скорейшее проведение ТГСК при ТКИН является единственным условием сохранения жизни этим пациентам, HLA-типирование с сиблингами, родителями или типирование для поиска неродственного донора (при отсутствии сиблингов или наличии медицинских противопоказаний к донорству у родителей) должно проводиться сразу после постановки диагноза ТКИН.

2.4. Инструментальная диагностика

• **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение компьютерной томографии (КТ) легких для оценки тяжести поражения легочной ткани [20, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: интерстициальные поражения легких, характерные для ТКИН, не могут быть в полной мере оценены с помощью рентгенографии легких, поэтому КТ легких должно проводиться даже при нормальной рентгенограмме.

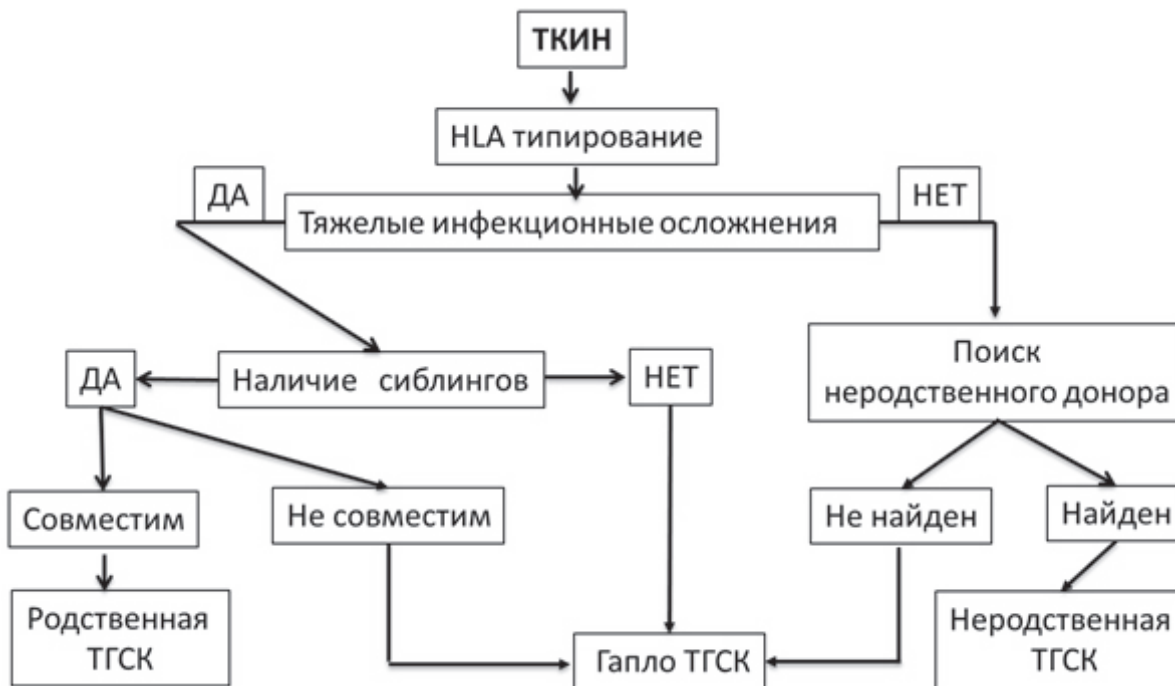


Рис. 3. Алгоритм подхода к ТГСК при ТКИН

КТ других областей, в том числе органов брюшной полости и забрюшинного пространства, с внутривенным контрастированием проводится при подозрении на инфекционное поражение (абсцессы, инфекционные отсевы), а также для исключения лимфопролиферативных осложнений ТКИН (редко — лимфомы).

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН при подозрении на менингоэнцефалит, а также при проведении предтрансплантационного обследования для исключения скрытой сосудистой патологии (аневризмы, васкулит), очаговых изменений вещества мозга постгипоксического характера проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН, а также с установленным диагнозом ТКИН проведение ультразвукового исследования брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов, выявления сопутствующей патологии [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: *другие инструментальные исследования (ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ периферических лимфоузлов, нейросонография), консультации смежных специалистов (ЛОР, невролог, хирург) проводятся при наличии соответствующих клинических показаний.*

2.5. Иная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН в связи с частым вирусным поражением глаз (ЦМВ — хореоретинит, герпесвирусный кератит) осмотр офтальмолога, в том числе в щелевой лампе и с помощью педиатрической цифровой широкоугольной ретинальной камеры для диагностики сопутствующей патологии [20, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение диагностической бронхоскопии с забором бронхоальвеолярного лаважа для последующего комплексного микробиологического анализа и верификации инфекционных возбудителей респираторного тракта пациента [14, 15, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН при подозрении на менингоэнцефалит проведение диагностической люмбальной пункции с последующим цитологическим, вирусологическим, бактериологическим исследованиям ликвора [24, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** семьям пациентов с ТКИН проведение генетического консультирования и проведение пренатальной диагностики [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии:

Семья пациента с ТКИН

Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях матери в данном браке и в других браках при X-сцепленном типе наследования. При X-сцепленном типе наследования необходимо тестирование на носительство мутации сестер пациента, всех сестер матери детородного возраста, по показаниям — других родственников женского пола.

Пациент с ТКИН после ТГСК

Пренатальная диагностика показана только в близкородственном браке. В других случаях риск заболевания у детей пациента составляет менее 0,1%. Все дети пациента при аутосомно-рецессивном типе наследования и все дочери пациента при X-сцепленном типе наследования являются носителями мутантного гена, им необходимо семейное консультирование.

3. Лечение

Все пациенты с установленным диагнозом должны находиться в стационаре, специализирующемся на ведении пациентов с ТКИН, на весь период лечения, включая ТГСК, до достижения иммунной реконституции.

3.1. Консервативное лечение

Цель лечения: стабилизация состояния и предотвращение новых инфекционных эпизодов на период подготовки к ТГСК [4, 28–38]. ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Сразу после постановки диагноза ТКИН дети должны находиться в гнотобиологических условиях (стерильный бокс).

Не рекомендовано сохранение грудного вскармливания в связи с риском инфицирования, в первую очередь ЦМВ, а также в связи с усилением диарейного синдрома при использовании лактозосодержащих продуктов. Искусственное вскармливание основано на гидролизатных смесях, безмолочных кашах и других продуктах по возрасту, прошедших тщательную термическую обработку.

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН, в случае присоединения инфекций, проведение интенсивной парентеральной противомикробной, противовирусной и противогрибковой терапии в соответствии с чувствительностью микроорганизмов парентерально, в редких исключениях с использованием пероральных форм противомикробных препаратов [13, 28–35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии:

1. Комбинированная антибактериальная терапия.

Как правило, наиболее часто используются антибактериальные препараты широкого спектра дей-

ствия длительно до полного разрешения инфекционного эпизода/осложнения:

- цефалоспорины 3–4-го поколения (цефепим 80–100 мг/кг/сут в/в капельно за 2 введения; цефоперазон+сульбактам 80 мг/кг/сут в/в капельно за 2 введения);

- карбопенемы (меропенем 80–100 мг/кг/сут в/в капельно за 3 введения).

А также комбинация препаратов широкого спектра действия с длительным курсом вплоть до достижения иммунной реконституции пациента (после ТГСК):

- аминогликозидами (амикацин 15 мг/кг/сут однократно в/в капельно);

- гликопептидами (ванкомицин 60 мг/кг/сут в/в капельно за 3 введения);

- оксазолидинонами (линезолид 30 мг/кг/сут в/в капельно за 3 введения).

2. Пневмоцистная пневмония, обусловленная *Pneumocystis jirovecii*, одна из наиболее опасных инфекций с фульминантным течением и зачастую летальным исходом. Лечение и профилактике этой инфекции отводится важное место в противомикробной терапии пациентов с ТКИН.

- Ко-тримоксазол 20 мг/к/сут не менее 21 дня или до отрицательного результата микробиологического исследования БАЛ.

- Ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут перорально длительно до достижения иммунной реконституции после ТГСК.

- Пентамидин 4 мг/кг/сут в/в капельно 14 дней. Используется как препарат 2-й линии терапии при отсутствии эффекта от ко-тримоксазола или в случае глубокой аплазии кроветворения у пациента, учитывая наименьшую гематологическую токсичность по сравнению с ко-тримоксазолом. Препарат не зарегистрирован в РФ, применение возможно только по решению врачебной комиссии (ВК).

3. Противовирусная терапия в лечении и профилактике ЦМВ-инфекции проводится по решению врачебной комиссии:

- Ганцикловир 10 мг/кг/сут в/в капельно до двух отрицательных результатов ЦМВ-виремии в крови методом ПЦР, далее профилактический режим – ганцикловир 5 мг/кг/сут в/в капельно постоянно (противопоказано применение у детей до 12 лет).

- Валганцикловир 40 мг/кг/сут перорально в два приема (при отсутствии диарейного синдрома) также до двух отрицательных результатов ЦМВ-виремии в крови методом ПЦР, профилактический режим – валганцикловир 20 мг/кг/сут – постоянно.

- Фоскарнет 180 мг/кг/сут в/в капельно. Используется как препарат 2-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира. Препарат не зарегистрирован в РФ.

- Цидофовир 1 мг/кг/сут в/в капельно каждые 48 ч (через день). Используется как препарат 3-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира и фоскарнета. Препарат не зарегистрирован в РФ.

4. Так как в России вакцинация БЦЖ проводится в первые дни жизни, то дети с ТКИН в большинстве случаев оказываются инфицированными, и у них развиваются БЦЖиты различной тяжести (от локальной до генерализованной инфекции). БЦЖ-инфекция требует назначения длительной интенсивной противомикобактериальной терапии, включающей в себя от 3 до 5 противомикобактериальных препаратов длительно до полного разрешения клинических симптомов, а также достижения иммунной реконституции (после ТГСК) [33, 34].

- В классической схеме применяется левофлоксацин (10 мг/кг/сут), амикацин (15 мг/кг/сут), изониазид (10 мг/кг/сут).

- При генерализованной форме БЦЖ-инфекции к вышеуказанным препаратам дополнительно назначается линезолид (30 мг/кг/сут) и этамбутол (15 мг/кг/сут, противопоказан у детей до 13 лет).

5. Противогрибковая длительная терапия до момента достижения пациентом иммунной реконституции (после ТГСК):

- Стартово используются препараты из группы азолов – флуконазол в лечебной дозировке 8–10 мг/кг/сут в/в капельно. Для профилактического приема – 5 мг/кг/сут в/в капельно или перорально (в зависимости от наличия/отсутствия поражения ЖКТ).

- При идентификации аспергиллеза – вориконазол 8 мг/кг 2 р/сут в/в капельно (по решению врачебной комиссии) до полного разрешения инфекционного процесса.

- При кандидемии или тяжелом течении кандидоза, резистентном к флуконазолу, применяются эхинокандины по решению врачебной комиссии (микафунгин, каспофунгин, онидолофунгин), а также липосомальный амфотерицин В до полного разрешения клинической симптоматики данного осложнения.

6. Профилактика и лечение респираторно-синциальной вирусной инфекции:

- Паливизумаб 15 мг/кг/введ в/м еженедельно в течение 4 нед, далее 15 мг/кг/введ 1 раз в месяц в течение 3 мес.

В отсутствие инфекционных очагов необходима постоянная профилактическая противомикробная терапия антибактериальным препаратом широкого спектра, противогрибковая – флуконазолом, противопневмоцистная – ко-тримоксазолом.

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН с наличием симптомов материнской РТПХ и/или иммунного поражения органов лечение глюкокортикостероидами, а также другими иммуносупрессивными препаратами с использованием ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус) и препаратов моноклональных антител (алемтузумаб, абатацепт) с расчетом схемы лечения и дозировки препарата в индивидуальном порядке [18, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН терапия препаратами колониестимулирующего фактора Г-КСФ и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) при развитии нейтропении/агранулоцитоза, а также при тяжелой генерализованной БЦЖ-инфекции, в том числе с поражением костной ткани, для поддержания абсолютного количества нейтрофилов $>2 \times 10^9$ /л. Дозировка и кратность введения подбираются индивидуально [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН, независимо от уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, профилактическое лечение внутривенным переливанием препаратов нормального иммуноглобулина (ВВИГ) человека показано с момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК [13, 20, 39–41].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: инфузия ВВИГ проводится еженедельно в дозе 1 г/кг. В связи с доказанной вирусной безопасностью (в том числе для парвовируса В19, который смертельно опасен для пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями), пациентам необходима лекарственная терапия одним из препаратов нормального иммуноглобулина человека с доказанной безопасностью в отношении этого вируса.

Для лечения тяжелых вирусных менингоэнцефалитов применяется ВВИГ в дозе 2–3 г/кг, при лечении септических состояний – ВВИГ, обогащенный IgM (иммуноглобулин человека нормальный IgG + IgM + IgA) в дозе 3–5 мл/кг в сутки в течение трех последовательных дней.

Для проведения комбинированной терапии ЦМВ-болезни используется антииммуноглобулин человеческий анти-ЦМВ в стандартной дозировке 1 мл/кг в/в капельно каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов.

3.2. Иное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН с течением ЦМВ-инфекции с исходом в ЦМВ-болезнь, резистентной к комбинированной противовирусной терапии (включая препараты резерва), проводить специфическую клеточную терапию донорскими лимфоцитами (CD3⁺CD45RA⁻) от гаплоидентичного или полностью совместимого родственного донора [42–44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: стартовая доза клеточного продукта составляет 25×10^3 /кг с возможной эскалацией до 100×10^3 /кг, вводится в/в капельно. Схема введения рассчитывается индивидуально.

Рекомендуется пациентам с ТКИН при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 30 тыс./мкл по жизненным показаниям проведение заместительной терапии препаратами крови [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: следует особо отметить, что при необходимости проведения переливаний компонентов крови (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат) следует использовать только облученные и отфильтрованные препараты. В случае переливания необлученных эритроцитов и тромбоцитов развивается посттрансфузионная РТПХ.

Рекомендуется пациентам с ТКИН, состояние которых не является инкурабельным, проведение ТГСК [4, 46–49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: если ТКИН диагностирована в течение первого месяца жизни до наступления инфекционных осложнений, адекватная терапия и проведение аллогенной НЛА идентичной или гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток (ТГСК) обеспечивает выживание более 90% пациентов независимо от формы иммунодефицита [50]. В случае более поздней диагностики развиваются тяжелые инфекции, плохо поддающиеся терапии, и выживаемость пациентов резко падает – до 40–50%. В любом случае проведение ТГСК является единственным куративным методом лечения у пациентов с ТКИН, без проведения ТГСК смертность составляет 100% в первые 12–18 мес жизни [4, 47].

Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплоидентичного донора по методикам, используемым в конкретном центре. В зависимости от инфекционного статуса и развившихся осложнений определяются наличие и интенсивность кондиционирования. При отсутствии совместимого родственного донора результаты гаплотрансплантации сравнимы с результатами неродственной трансплантации от полностью совместимого донора, однако проведение гаплотрансплантации возможно в кратчайшие сроки, поэтому при нестабильном состоянии пациента трансплантация от родителей является предпочтительной [47, 48].

3.3. Хирургическое лечение

По показаниям, в зависимости от осложнений.

4. Реабилитация

- Социальная и психологическая реабилитация, а также восстановительная лечебная физкультура рекомендуются всем пациентам с ТКИН с момента постановки диагноза и до начала восстановления иммунной функции после ТГСК с учетом тяжести соматического статуса [1, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: после успешной ТГСК наблюдение проводится в соответствии с протоколом ТГСК; возможно нахождение в детском коллективе в сроки, обозначенные протоколом ТГСК.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактические меры рекомендуются всем семьям с ТКИН и включают медико-генетическое консультирование семей и пренатальную диагностику, которая проводится с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена, что позволяет предотвратить рождение других пациентов с данным заболеванием в семьях с ТКИН [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

При успешной ТГСК прогноз качества и продолжительности жизни в целом благоприятный,

он во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту трансплантации хронических очагов инфекции и поражения органов. Средняя продолжительность жизни пациентов с ТКИН без проведения ТГСК в настоящий момент составляет 7 мес [49].

Дети с ТКИН до приживления трансплантата должны находиться в условиях максимальной изоляции (в стерильных боксах).

Генная терапия

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность рутинного применения генной терапии при некоторых формах ТКИН [51–54].

7. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации: неприменимо при данном заболевании.

Диагноз ТКИН подразумевает только экстренную госпитализацию в стационар. Критерии качества оценки медицинской помощи представлены в табл. 4.

Таблица 4. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Проведен на этапе первичной диагностики (при подозрении на ТКИН) сбор анамнеза и жалоб	С	4
2	Проведено на этапе первичной диагностики (при подозрении на ТКИН) физикальное обследование	С	4
3	Проведена на этапе первичной диагностики компьютерная томография органов грудной клетки	С	4
4	Проведено на этапе первичной диагностики определение иммуноглобулинов сыворотки крови; иммунофенотипирование лимфоцитов крови; определение кольцевых фрагментов ДНК, образующихся в процессе формирования Т-клеточного рецептора (TREC)	С	3
5	Проведено на этапе первичной диагностики вирусологическое исследование (кровь, БАЛ, стул)	С	3
6	Проведено на этапе первичной диагностики молекулярно-генетическое исследование потенциальных генов-кандидатов, обуславливающих заболевание, в зависимости от иммунофенотипа с целью выявления мутаций данного гена (IL2RG)	С	4
7	Проведена заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, независимо от уровня иммуноглобулина G при лечении пациента	С	4
8	Проведена комплексная противомикробная терапия, согласно доказанным очагам инфекции	С	4
9	Проведена противотуберкулезная терапия при явлениях БЦЖ-инфекции у пациента	С	4
10	Проведено семейное генетическое консультирование пациента, его непосредственной семьи, а также других родственников пациента с целью информирования их о рисках заболевания у потомства пациента/членов семьи	С	4

Показания для экстренной госпитализации:

1) Всем пациентам при подозрении на ТКИН с целью проведения изоляционных мероприятий и обследования показана госпитализация в стерильный бокс.

2) Проведение интенсивной комплексной противомикробной, иммуномодулирующей и сопроводительной терапии.

3) Проведение ТГСК.

Показания к выписке пациента из стационара:

1) Достижение полной иммунной реконституции после ТГСК, согласно протоколу.

2) Отсутствие посттрансплантационных осложнений, требующих стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иммунология детского возраста*. Практическое руководство по детским болезням / под ред. А.Ю. Щербины, Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006.
2. Кузьменко НБ, Щербина АЮ. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Т. 4. № 3. С. 51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
3. Van der Burg M., Gennery A.R. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011. Vol. 170. N 5. P. 561–571. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3
4. Bobby Gaspar H. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013. Vol. 122. P. 3749–3758. doi: 10.1182/blood-2013-02-380105
5. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018. Vol. 38. N 1. P. 129–143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
6. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., Brower A., Andruszewski K., Abbott J.K., et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014. Vol. 312. N 7. P. 729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132
7. Puck J.M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120. N 4. P. 760–768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043
8. Richards S., Pitt J., Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *J Paediatr Child Health*. 2018. Vol. 54. N 1. P. 14–19. doi: 10.1111/jpc.13659
9. esid.org [Internet]. ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID [дата обращения: 17.02.2020]. Доступ по ссылке: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
10. Marciano B.E., Huang C.Y., Joshi G., Rezaei N., Carvalho B.C., Allwood Z., et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 4. P. 1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
11. Fazlollahi M.R., Pourpak Z., Hamidieh A.A., Movahedi M., Houshmand M., Badalzadeh M., et al. Clinical, laboratory, and molecular findings for 63 patients with severe combined immunodeficiency: a decade's experience. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017. Vol. 27. N 5. P. 299–304. doi: 10.18176/jiacci.0147
12. Shearer W.T., Dunn E., Notarangelo L.D., Dvorak C.C., Puck J.M., Logan B.R., Griffith L.M. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 4. P. 1092–1098. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.044
13. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., Chinen J., Frank M.M., Hsu J.T., et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. N 5. P. 1186–1205. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
14. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B., Español T., Bonilla F.A., Solis L., et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 627. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627
15. Lehman H., Hernandez-Trujillo V., Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015. Vol. 31. N 4. P. 697–706. doi: 10.1185/03007995.2014.1001063
16. Van der Spek J., Groenwold R.H., van der Burg M., van Montfrans J.M. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol*. 2015. Vol. 35. N 4. P. 416–430. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6
17. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019. Vol. 287. N 1. P. 241–252. doi: 10.1111/imr.12729
18. Wahlstrom J., Patel K., Eckhert E., Kong D., Horn B., Cowan M.J., et al. Transplacental maternal engraftment and post-transplant graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. N 2. P. 628–633. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049
19. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Т. 15. № 1. С. 10–16.
20. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016. Т. 3. № 1. С. 52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
21. Antoine C., Müller S., Cant A., Cavazzana-Calvo M., Veys P., Vossen J., et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 553. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12513-5
22. Buckley R.H. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. *Immunol Res*. 2011. Vol. 49. P. 25–28. doi: 10.1007/s12026-010-8191-9
23. Wu E.Y., Ehrlich L., Handly B., Frush D.P., Buckley R.H. Clinical and imaging considerations in primary immunodeficiency disorders: an update. *Pediatr Radiol*. 2016. Vol. 46. N 12. P. 1630–1644. doi: 10.1007/s00247-016-3684-x
24. Yildirim M., Ayvaz D.C., Konuskan B., Gocmen R., Tezcan I., Topcu M., et al. Neurologic involvement in primary immunodeficiency disorders. *J Child Neurol*. 2018. Vol. 33. N 5. P. 320–328.
25. Calvo C.M., Hartnett M.E. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. *Int J Retina Vitreous*. 2018. Vol. 4. P. 21. doi: 10.1186/s40942-018-0122-2
26. Notarangelo L.D., Plebani A., Mazzolari E., Soresina A., Bondioni M.P. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration*. 2007. Vol. 74. N 3. P. 264–275. doi: 10.1159/000101784

27. Miguel V., Mejias A., Ramilo O., Ardura M., Sánchez P.J. Cytomegalovirus meningitis in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr*. 2016. Vol. 173. P. 235–237. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.054
28. Rivers L., Gaspar H.B. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015. Vol. 100. N 7. P. 667–672. doi: 10.1136/archdischild-2014-306425
29. Bradley J.S., Nelson J.D. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. 25th ed. American Academy of Pediatrics, 2019. 331 p.
30. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies. *F1000 Research*. 2015. Vol. 4. N F1000 Faculty Rev. P. 1459. doi: 10.12688/f1000research.7013.1
31. Marciano B.E., Holland S.M. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017. Vol. 9. N 8. P. 937. doi: 10.3389/fimmu.2017.00937
32. Kuruvilla M., de la Morena M.T. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013. Vol. 1. N 6. P. 573–582. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.013
33. Marciano B.E., Huang C.Y., Rezaei J.G., Carvalho B.C., Allwood Z., et al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 4. P. 1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
34. Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Солопова Г.Г., Балашов Д.Н., Шербина А.Ю. БЦЖ-ассоциированный синдром активации макрофагов у пациентов с тяжело комбинированной иммунной недостаточностью после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Т. 15. № 1. С. 82. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-82-82
35. Brady M.T., Byington C.L., Davies H.D., Edwards K.M., Jackson M.A., Maldonado Y.A., et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014. Vol. 134. N 2. P. 620–638. doi: 10.1542/peds.2014-1666
36. Aguilar C., Malphettes M., Donadieu J., Chandesris O., Coignard-Biehler H., Catherinot E., et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59. N 10. P. 1462–1470. doi: 10.1093/cid/ciu646
37. Walter J.E., Farmer J.R., Foldvari Z., Torgerson T.R., Cooper M.A. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4. N 6. P. 1089–1100. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.004
38. Pariyaprasert W., Pacharn P., Visitsunthorn N., Chokephaibulkit K., Sanpakit K., Viprasakit V., et al. Successful treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient with granulocyte colony stimulating factor. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008. Vol. 26. N 1. P. 71–75. doi: 10.1097/01.wox.0000301150.89183.e0
39. Albin S., Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy*. 2014. Vol. 6. N 10. P. 1113–1126. doi: 10.2217/imt.14.67
40. Shapiro R.S., Borte M. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol*. 2014. Vol. 178. Suppl 1. P. 65–66. doi: 10.1111/cei.12522
41. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., Chinen J., Chinn I.K., et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139. N 3. P. 1–46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
42. Brodzski N., Turkiewicz D., Toporski J., Truedsson K., Dykes J. Novel treatment of severe combined immunodeficiency utilizing ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and CD45RA⁺ depleted donor lymphocyte infusions. *Orphanet J Rare Dis*. 2016. Vol. 11. P. 5. doi: 10.1186/s13023-016-0385-3
43. Uhlin M., Gertow J., Uzunel, Okas M., Berglund S., Watz E., et al. Rapid salvage treatment with virus-specific T-cells for therapy-resistant disease. *Clin Infect Dis*. 2012. Vol. 55. N 8. P. 1064–1073. doi: 10.1093/cid/cis625
44. Bao L., Cowan M.J., Dunham K., Horn B., McGuirk J., Gilman A., Lucas K.G. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T-lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *J Immunother*. 2012. Vol. 35. N 3. P. 293–298. doi: 10.1097/CJI.0b013e31824300a2
45. cntd.ru [интернет]. Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ 52938–2008. Гематологический научный центр РАМН [дата обращения: 17.02.2020]. Доступ по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52938-2008>
46. esid.org [Internet]. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies [дата обращения: 17.02.2020]. Доступ по ссылке: <https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IIEWP/Resources>
47. Кондратенко И.В., Пашенко О.Е., Родина Ю.А., Белевцев М.В., van den Burg M., Бологов А.А. Клинико-лабораторные фенотипы тяжелых комбинированных иммунодефицитов, вызванных мутациями генов RAG1/RAG2 // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2012. № 3. С. 13–20.
48. Лаберко Л.А., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Скворцова Ю.В., Шипицына И.П., Гутовская Е.Н. и соавт. Опыт применения TCR $\alpha\beta^+$ и CD19⁺ деплеции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Т. 15. № 1. С. 72–80. doi: 10.20953/1726-1708-2016-1-72-80
49. Cavazzana-Calvo M., AndrtS-Schmutz I., Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol*. 2013. Vol. 160. N 2. P. 146–152. doi: 10.1111/bjh.12119
50. Pai S.Y., Logan B.R., Brent R., Griffith L.M., Buckley R.H., Roberta E., et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. N 5. P. 434–446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177
51. Fischer A., Hacein-Bey-Abina S., Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T-cell immunodeficiencies. *Gene*. 2013. Vol. 525. N 2. P. 170–173. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.092
52. Cavazzana M., Six E., Lagresle-Peyrou C., André-Schmutz I., Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for x-linked severe combined immunodeficiency: where do we stand? *Hum Gene Ther*. 2016. Vol. 27. N 2. P. 108–116. doi: 10.1089/hum.2015.137
53. Aiuti A., Roncarolo M.G., Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. 2017. Vol. 9. N 6. P. 737–740. doi: 10.15252/emmm.201707573
54. Kohn D.B., Kuo C.Y. New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: from gene addition to gene editing. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139. N 3. P. 726–732. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.007

REFERENCES

- Shcherbina AYu, Pashanov ED, editors. *Immunologiya detskogo vozrasta. Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam*. Moscow: Medpraktika-M; 2006.
- Kuzmenko NB, Shcherbina AYU. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiiskii zhurnal*

- detskoi gematologii i onkologii. 2017;4(3):51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
3. Van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170(5):561–571. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3
 4. Bobby Gaspar H. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122:3749–3758. doi: 10.1182/blood-2013-02-380105
 5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129–143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
 6. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132
 7. Puck JM. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):760–768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043
 8. Richards S, Pitt J, Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(1):14–19. doi: 10.1111/jpc.13659
 9. esid.org [Internet]. ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
 10. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
 11. Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, Movahedi M, Houshmand M, Badalzadeh M, et al. Clinical, laboratory, and molecular findings for 63 patients with severe combined immunodeficiency: a decade's experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):299–304. doi: 10.18176/jiaci.0147
 12. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, Griffith LM. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1092–1098. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.044
 13. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, 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
 14. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol*. 2014;5:627. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627
 15. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(4):697–706. doi: 10.1185/03007995.2014.1001063
 16. Van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):416–430. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6
 17. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019;287(1):241–252. doi: 10.1111/imr.12729
 18. Wahlstrom J, Patel K, Eckhart E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, et al. Transplacental maternal engraftment and post-transplant graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):628–633. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049
 19. Kuzmenko NB, Varlamova TV, Mersyanova IV, Raikina EV, Bobryna VO, Shcherbina AY. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies (Review of literature and clinical case reports). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):10–16.
 20. Shcherbina AY. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2016;3(1):52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
 21. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. *Lancet*. 2003;361:553. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12513-5
 22. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. *Immunol Res*. 2011;49:25–28. doi: 10.1007/s12026-010-8191-9
 23. Wu EY, Ehrlich L, Handly B, Frush DP, Buckley RH. Clinical and imaging considerations in primary immunodeficiency disorders: an update. *Pediatr Radiol*. 2016;46(12):1630–644. doi: 10.1007/s00247-016-3684-x
 24. Yildirim M, Ayvaz DC, Konuskan B, Gocmen R, Tezcan I, Topcu M, et al. Neurologic involvement in primary immunodeficiency disorders. *J Child Neurol*. 2018;33(5):320–328.
 25. Calvo CM, Hartnett ME. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. *Int J Retina Vitreous*. 2018;4:21. doi: 10.1186/s40942-018-0122-2
 26. Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration*. 2007;74(3):264–275. doi: 10.1159/000101784
 27. Miguel V, Mejias A, Ramilo O, Ardura M, Sánchez PJ. Cytomegalovirus meningitis in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr*. 2016;173:235–237. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.054
 28. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):667–672. doi: 10.1136/archdischild-2014-306425
 29. Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. 25th ed. American Academy of Pediatrics; 2019. 331 p.
 30. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies. *F1000 Research*. 2015;4(F1000 Faculty Rev):1459. doi: 10.12688/f1000research.7013.1
 31. Marciano BE, Holland SM. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017;9(8):937. doi: 10.3389/fimmu.2017.00937
 32. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):573–582. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.013
 33. Marciano BE, Huang CY, Rezaei JG, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
 34. Rodina YA, Laberko AL, Solopova GG, Balashov DN, Shcherbina AY. BCG-related macrophage activation syndrome in patients with severe combined immunodeficiency after hematopoietic stem cell transplantation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):82. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-82-82
 35. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):620–638. doi: 10.1542/peds.2014-1666
 36. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of in-

- fections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1462–1470. doi: 10.1093/cid/ciu646
37. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1089–1100. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.004
 38. Pariyaprasert W, Pacharn P, Visitsunthorn N, Chokephaibulkit K, Sanpakit K, Viprakasit V, et al. Successful treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient with granulocyte colony stimulating factor. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008;26(1):71–75. doi: 10.1097/01.wox.0000301150.89183.e0
 39. Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy*. 2014;6(10):1113–1126. doi: 10.2217/imt.14.67
 40. Shapiro RS, Borte M. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(Suppl 1):65–66. doi: 10.1111/cei.12522
 41. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1–46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
 42. Brodzki N, Turkiewicz D, Toporski J, Truedsson K, Dykes J. Novel treatment of severe combined immunodeficiency utilizing ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and CD45RA⁺ depleted donor lymphocyte infusions. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:5. doi: 10.1186/s13023-016-0385-3
 43. Uhlin M, Gertow J, Uzunel, Okas M, Berglund S, Watz E, et al. Rapid salvage treatment with virus-specific T-cells for therapy-resistant disease. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1064–1073. doi: 10.1093/cid/cis625
 44. Bao L, Cowan MJ, Dunham K, Horn B, McGuirk J, Gilman A, Lucas KG. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T-lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *J Immunother*. 2012;35(3):293–298. doi: 10.1097/CJI.0b013e31824300a2
 45. cntd.ru [Internet]. National Research Center for Hematology. Guidelines for the use of donor blood components. GOST 52938-2008 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52938-2008>
 46. esid.org [Internet]. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources>
 47. Kondratenko IV, Pashchenko OE, Rodina YA, Belevcev MV, van den Burg M, Bologov AA. Severe combined immunodeficiencies with defects in RAG1/RAG2 genes (review and case reports). *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2012;3(30):13–20.
 48. Laberko AL, Maschan MA, Shelikhova LN, Skvortsova YuV, Shipitsyna IP, Gutovskaya EI, et al. TCR $\alpha\beta^+$ and CD19⁺ depletion in unrelated and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):72–80. doi: 10.20953/1726-1708-2016-1-72-80
 49. Cavazzana-Calvo M, AndrtS-Schmutz I, Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol*. 2013;160(2):146–152. doi: 10.1111/bjh.12119
 50. Pai SY, Logan BR, Brent R, Griffith LM, Buckley RH, Roberta E, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434–446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177
 51. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T-cell immunodeficiencies. *Gene*. 2013;525(2):170–173. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.092
 52. Cavazzana M, Six E, Lagresle-Peyrou C, André-Schmutz I, Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for x-linked severe combined immunodeficiency: where do we stand? *Hum Gene Ther*. 2016;27(2):108–116. doi: 10.1089/hum.2015.137
 53. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. 2017;9(6):737–740. doi: 10.15252/emmm.201707573
 54. Kohn DB, Kuo CY. New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: from gene addition to gene editing. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):726–732. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.007

Информация об авторах / Information about the authors

Родина Юлия Александровна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.
E-mail: rodina.julija@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Дерипапа Елена Васильевна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.
E-mail: rodina.julija@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Yulia A. Rodina, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD, PhD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.
E-mail: rodina.julija@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Elena V. Deripapa, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD, PhD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.
E-mail: rodina.julija@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Лаберко А.Л., врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: Alexandra-lab@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

Першин Дмитрий Евгеньевич, зав. лабораторией трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов НИИЦ ДГОИ. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: dimprsh@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Калинина Екатерина Викторовна, врач клинической и лабораторной диагностики, лаборатория молекулярной иммунологии НИИЦ ДГОИ. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: rodina.julija@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4029-829X>

Райкина Елена Владиславовна, зав. лабораторией молекулярной биологии НИИЦ ДГОИ. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: e_raikina@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Роппель Анна Артуровна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: roppelt_anna@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Юхачева Дарья Валерьевна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: yudashechka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Бурлаков Василий Игоревич, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: sarovas@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Балашов Дмитрий Николаевич, зав. отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НИИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: Bala8@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Alexandra L. Laberko – PhD, MD of immunology department Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID); 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: Alexandra-lab@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-2354-2588

Dmitry E. Pershin, Head of Laboratory of Transplantation Immunology and Immunotherapy of Hemoblastosis, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: dimprsh@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Ekaterina V. Kalinina, researcher of Laboratory of Molecular Immunology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: rodina.julija@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4029-829X>

Elena V. Raikina, head of the Laboratory of Molecular Biology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: e_raikina@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Anna A. Roppelt, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: roppelt_anna@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Darya V. Yukhacheva, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: yudashechka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Vasily I. Burlakov, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: sarovas@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Румянцев Александр Григорьевич, президент Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: alexrum47@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Щербина Анна Юрьевна, зав. отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ, исполнительный директор Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: shcher26@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Dmitry N. Balashov, head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), PhD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: Bala8@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Alexandr G. Rumiantsev, president of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, President of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Hematology (ESH), PhD, professor, Academician of the Russian Academy of Science. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: alexrum47@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Anna Yu. Shcherbina, head of Immunology Department Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), PhD, professor. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation

E-mail: shcher26@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Щербина А.Ю. в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, Kedrion, Biotest, РФарм, являющихся изготовителями/дистрибьюторами препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Щербина А.Ю. не принимала участие в формировании раздела «Лечение».

Author contributions

All authors were involved in manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

A.Yu. Shcherbina has received fees for giving scientific lectures from producing/distributing companies of intravenous immunoglobulins – CSL Behring, Kedrion, Biotest, R-Pharm. A.Yu. Shcherbina was not involved in writing the section “The treatment”. The other authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1382>

Иммунобиологическая терапия аллергических заболеваний в период пандемии COVID-19

© Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина, Н.И. Ильина

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

Пандемия COVID-19 стартовала в г. Ухань в центральной части КНР в декабре 2019 г., охватив более 188 стран мира. В новых условиях изменились подходы к лечению хронических заболеваний, в том числе и аллергических – бронхиальной астмы, крапивницы, атопического дерматита, хронического полипозного риносинусита, которые объединены в группу Т2-зависимых заболеваний. Последние годы ознаменовались появлением высокоэффективных иммунобиологических препаратов (ИБП) – моноклональных антител, предназначенных для таргетной терапии этих заболеваний. По мере получения новых знаний об особенностях COVID-19 встает вопрос о безопасности применения ИБП на фоне активной инфекции, их совместимости и взаимодействии с лекарственными препаратами для лечения COVID-19.

В России использование таргетных ИБП внедрено в широкую клиническую практику, вместе с тем их эффективность и безопасность на фоне инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, остаются неизученными.

Ввиду пока еще небольшого опыта применения ИБП у больных Т2-зависимыми заболеваниями в условиях пандемии COVID-19 в России настоящее методическое письмо подготовлено по материалам европейского документа – заявления ЕААСИ «Применение иммунобиологических препаратов у больных аллергическими заболеваниями во время пандемии COVID-19» и данных мировой литературы.

Ключевые слова: Т2-зависимые заболевания, SARS-CoV-2, пандемия COVID-19, иммунобиологические препараты

Для цитирования: Феденко Е.С., Елисютина О.Г., Ильина Н.И. Иммунобиологическая терапия аллергических заболеваний в период пандемии COVID-19 // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 115–120. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1382>

Biological therapy of allergic diseases during the COVID-19 pandemic

© E.S. Fedenko, O.G. Elisyutina, N.I. Il'ina

NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

The outbreak of the SARS-CoV-2-induced Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic started in December 2019 in Wuhan, China, continued to spread across the globe and spanned 188 countries. Under the new circumstances treatment approach for T2 allergic diseases such as asthma, chronic hives, atopic dermatitis, and sinusitis with polyps has been changed. In the past years, new biological therapies – monoclonal antibodies for these diseases have been developed targeting different aspects of the type 2 immune response. New knowledge on the COVID-19 disease course raises many issues around the safety of biologicals in patients with active infection, as well as their interactions with antiviral medications. In Russia new biological therapies entered clinical practice but it's effectiveness and safety still are not known.

This newsletter is based on “Considerations on Biologicals for Patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI Statement” and the latest scientific data.

Keywords: T2 dependent diseases, SARS-CoV-2, COVID-19 pandemic, biological therapy

For citation: Fedenko ES, Elisyutina OG, Il'ina NI. Biological therapy of allergic diseases during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):115–120. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1382>

Для корреспонденции

Феденко Елена Сергеевна,
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: efedks@gmail.com
ORSID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

For correspondence

Elena S. Fedenko,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: efedks@gmail.com
ORSID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Статья поступила 26.05.2020 г.
Received: 26.05.2020.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.
Рекомендована к публикации
Е.И Гребенченко

Пандемия COVID-19 стартовала в г. Ухань в центральной части КНР в декабре 2019 г., охватив более 188 стран мира. ВОЗ объявила пандемию 11 марта 2020 г., на сегодняшний день (12 июня 2020 г., данные Университета Джона Хопкинса <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>) в мире зарегистрировано 12 751 882 случаев инфицирования, 7 028 632 случаев выздоровления и 565 917 летальных исходов, в России – 772 162 инфицированных, 501 061 выздоровевших и 11 335 летальных исходов.

Коронавирус SARS-CoV-2 относится к семейству РНК коронавирусов, 7 из которых циркулируют в человеческой популяции. Сезонные острые респираторные заболевания вызывают 4 низкопатогенных штамма – 229E, NL63, OC43 и NKU1, а 3 высокопатогенных штамма в течение последних 18 лет явились причиной эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в Китае в ноябре 2002 г. (SARS-CoV-1), ближневосточного ТОРС в июне 2012 г. (MERS-CoV) и настоящей пандемии (SARS-CoV-2). Первые 2 эпидемии удалось локализовать, что предотвратило распространение инфекции за пределы локальных вспышек [1].

Описано 3 основных разновидности SARS-CoV-2 – А, В и С, отличающиеся аминокислотными последовательностями; первоначальный – тип А – и мутировавший тип С были идентифицированы преимущественно в Европе и в США, тогда как тип В, также мутировавший, – в Восточной Азии [2].

COVID-19 – заболевание, вызываемое SARS-CoV-2 (coronavirus infectious disease-19), у большинства носит бессимптомный, легкий или среднетяжелый характер, а у 10–20% протекает тяжело, 6% подтвержденных случаев заканчиваются летальным исходом, хотя этот показатель постоянно уточняется в связи с продолжающейся пандемией. На рисунке представлен «айсберг» пандемии [2], который дает общее представление о сложившейся ситуации по заболеваемости у COVID-19 в мире.

Клиническая картина инфекции многолика, описаны следующие симптомы – повышение температуры (47%), сухой или продуктивный кашель (25%), першение в горле (16%), слабость (6%), сильная головная боль (5%), различные кожные сыпи (20%), а также затруднение дыхания, насморк, потеря обоняния, диарея, тошнота [3]. Пневмонии определяются у 50% больных, в особенно тяжелых случаях развивается «цитокиновый шторм», приводящий к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, диссеминированным тромбозам и как следствие – к инсультам, инфарктам, тромбоэмболиям и летальному исходу [4, 5].

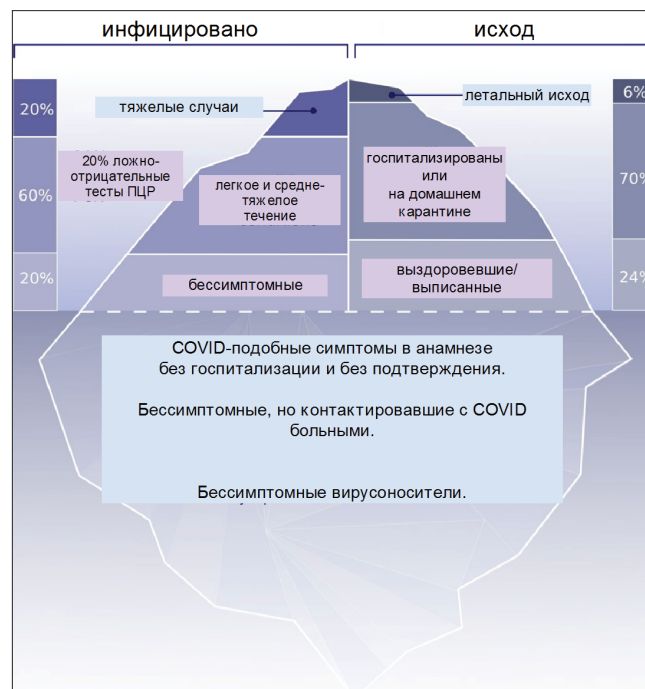


Рисунок. «Айсберг» COVID-19 пандемии. В 10–20% диагностированных случаев тяжелое течение, в 60% – легкое-среднетяжелое. Ложноотрицательные RT-PCR тесты у 10–20% госпитализированных больных с клинической картиной заболевания. Бессимптомные случаи выявлены при случайном скрининге медицинских работников и улиц, тесно контактировавших с больными. Также большое число бессимптомных на дне «айсберга» с симптомами COVID-19 в анамнезе, не подтвержденных и не госпитализировавшихся. Сообщалось об индивидуумах без симптомов, хотя они имели тесный контакт с больными родственниками. Показатель общей смертности в мире – 6%, имеет тенденцию к увеличению. Данные о числе выздоровевших неточны. Информация доступна по ссылке <https://www.worldometers.info/coronavirus/> and <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/>

Терапия аллергических заболеваний во время пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в лечение хронических заболеваний, в том числе и аллергических – бронхиальной астмы (БА), крапивницы, атопического дерматита (АтД), хронического полипозного риносинусита и др. По мере получения новых знаний об особенностях COVID-19 встает вопрос о безопасности терапии этих заболеваний на фоне активной инфекции, совместимости и взаимодействии лекарственных препаратов для лечения COVID-19 и противоаллергических средств.

Последние годы ознаменовались появлением высокоэффективных иммунобиологических препаратов (ИБП) – моноклональных антител, предназначенных для таргетной терапии Т2-зависимых заболеваний. К таким препаратам относятся анти-ИЛ-5 моноклональные антитела (меполизумаб и реслизумаб) и моноклональное антитело, связывающее α-субъединицу рецептора к ИЛ-5

(IL-5R α), — бенрализумаб, для лечения тяжелой эозинофильной БА, гуманизированное анти-IgE антитело (омализумаб), зарегистрированное по показаниям — аллергическая БА и хроническая спонтанная крапивница, моноклональное антитело против ИЛ-4R α -субъединицы (IL-4R α) — дупилумаб для терапии Т2-заболеваний — неконтролируемой БА, среднетяжелого и тяжелого АтД и хронического полипозного риносинусита (в процессе клинических исследований).

Лечение аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, БА, АтД, хроническая крапивница, вызывает особую озабоченность во время пандемии не только по причине их хронического течения, но и в связи с необходимостью применения иммуноотропной терапии. В течение последних лет в мировой практике для таргетной терапии БА, полипозного риносинусита, АтД и крапивницы были одобрены высокоэффективные иммунные препараты — моноклональные антитела и малые молекулы. Однако их эффективность и безопасность на фоне инфекции, обусловленной SARS-Cov-2, остаются неизученными. В России использование таргетных ИБП внедрено в широкую клиническую практику, вместе с тем их эффективность и безопасность на фоне инфекции, обусловленной SARS-Cov-2, остаются неизученной.

В доступной литературе опубликованы единичные клинические случаи, описывающие использование таргетных препаратов во время активной инфекции SARS-Cov-2.

Так, представлен клинический случай применения омализумаба в дозе 450 мг 1 раз в 4 нед у 52-летнего мужчины, страдающего тяжелой БА, на фоне которой он заболел COVID-19 после возвращения из Австрии с лыжного курорта. Заболевание протекало в легкой форме и проявлялось сухим кашлем, усталостью, ознобом, мышечными и головными болями, повышением температуры тела, потерей обоняния; ухудшения симптомов БА, а также пневмонии отмечено не было. Положительный тест на вирус подтвердил заболевание COVID-19. Больной был помещен под домашний карантин, дополнительной потребности в короткодействующих агонистах β_2 -адренорецепторов не отмечал. Через неделю от начала заболевания почувствовал существенное улучшение, хотя потеря обоняния сохранялась еще в течение 12 дней. Очередная инъекция омализумаба была произведена на 10-й день болезни, состояние мужчины оставалось хорошим, симптомов БА не было, тест на COVID-19 показал отрицательный результат. Этот пример продемонстрировал эффективность и безопасность биологической терапии омализумабом у больных БА [6].

Ранее было показано, что омализумаб может оказывать протективный эффект в отношении развития вирусных инфекций, в том числе у детей с БА, за счет

усиления противовирусной защиты путем подавления высокоаффинного рецептора на плазматических дендритных клетках, который играет важную роль в противовирусном иммунном ответе [7–9].

При тяжелой БА частота респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей ниже у больных, получающих анти-ИЛ-5 моноклональные антитела, а также дупилумаб, по сравнению с плацебо [10].

Другой клинический пример демонстрирует случай применения дупилумаба на фоне инфекции SARS-Cov-2. Семидесятидвухлетний мужчина, страдающий тяжелым АтД (подтвержденным гистологически), получал дупилумаб с ноября 2019 г. с отличным эффектом. Когда началась пандемия инфекции SARS-Cov-2, пациент находился в очаге инфекции в небольшом городке Во Еуганео недалеко от Падуи. Как и всем жителям, пациенту было проведено исследование мазка из носоглотки на наличие вируса SARS-CoV-2, результат оказался положительным, несмотря на отсутствие каких-либо симптомов коронавирусной инфекции. При повторном исследовании после 20-дневного периода изоляции результат исследования мазка на наличие вируса SARS-CoV-2 вновь оказался положительным, еще через 20 дней снова получен положительный результат исследования. Только через 3 нед после третьего исследования был получен отрицательный результат. Таким образом, несмотря на многочисленные факторы риска — возраст >65 лет, мужской пол, хронический АтД, у пациента в течение 9 нед не было никаких симптомов инфекции SARS-CoV-2 и сохранялась ремиссия АтД. По мнению авторов, лечение дупилумабом, как и другими ИБП, направленными на провоспалительные цитокины (адалиумаб, инфликсимаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб и др.), не повышает риск инфицирования SARS-CoV-2 и не приводит к ухудшению состояния инфицированных пациентов. Возможно, это обусловлено тем, что данные препараты ингибируют отдельные медиаторы воспалительного каскада и не обладают широким иммуносупрессивным действием. Однако для достоверной оценки эффективности дупилумаба и других ИБП у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 необходимо проведение клинических исследований [11]. Данный пример подтверждает рекомендации Европейской целевой группы по атопическому дерматиту (ETFAD) о ведении АтД при инфекции SARS-Cov-2.

В разработанном экспертной группой заключении указано:

— продолжать любое лечение АтД, в том числе иммуносупрессивную терапию, так как обострение основного заболевания может оказывать значительное негативное влияние на иммунный ответ;

— строго следовать рекомендациям для пациентов групп риска, организованным органами здравоохранения в зависимости от региона;

– тщательно соблюдать гигиену с использованием средств для мытья рук и дезинфицирующих средств. Следует использовать не раздражающие кожу моющие средства с последующим нанесением эмульгентов;

– при инфицировании COVID-19 необходимо провести междисциплинарную оценку риска иммунотропной терапии и решить вопрос о продолжении или прекращении лечения в соответствии с актуальными рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции и применению системной терапии;

– иммунотропная терапия АтД может влиять на тяжесть течения сопутствующих заболеваний, таких как БА, ХОБЛ, эозинофильный эзофагит и т. д. Резкая отмена применяемой терапии может привести как к обострению АтД, так и сопутствующих заболеваний;

– если системную терапию АтД необходимо прервать, пациентам следует назначить наружную терапию для контроля симптомов АтД и предотвращения обострений до возобновления системной терапии, также необходим контроль сопутствующих заболеваний, в том числе БА;

– пациенты с тяжелым осложненным АтД должны лечиться в специализированном стационаре.

Таргетная терапия дупилумабом не увеличивает риск развития вирусных инфекций и может быть более предпочтительной по сравнению с иммуносупрессивной терапией циклоспорином в условиях пандемии COVID-19, однако это теоретическое предположение пока не подтверждено надежными клиническими данными [12].

Недавно опубликован европейский документ – заявление ЕААСИ по применению ИБП у больных аллергическими заболеваниями во время пандемии COVID-19 [13]. В документе говорится, что пандемия COVID-19 изменила порядок взаимодействия врача и больного и оказала негативное влияние на систему здравоохранения в целом во всем мире. Появилось много нерешенных задач, касающихся безопасности лечения тяжелых форм аллергических заболеваний. Большое число больных получают иммунобиологическую терапию (ИБТ), что диктует необходимость пересмотра порядка оказания помощи в новых условиях с учетом потенциальных рисков, связанных с особенностями иммунного ответа на SARS-Cov-2.

При тяжелом течении COVID-19 развивается так называемый «цитокиновый шторм», при котором продуцируется огромное количество провоспалительных цитокинов 1- и 3-го типов, и как следствие, наступает полиорганная недостаточность, приводящая в большинстве случаев к летальному исходу. У больных аллергическими заболеваниями гипериммунный ответ на вирус может сдерживаться противовоспалительными цитокинами, характерными для Т2-воспаления, что отчасти объясняет протективный эффект аллергического воспаления в

отношении развития тяжелых форм COVID-19, хотя это положение имеет своих сторонников и противников. Предположительно протективный эффект аллергического воспаления объясняется тем, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2), который является рецептором для SARS-Cov-2, ответственным за проникновение вируса в клетку, подавляется эпителиоцитами респираторного тракта у больных БА и другими аллергическими заболеваниями [14], а также у больных, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [15].

Так, в исследовании итальянских коллег среди 1591 больного COVID-19, госпитализированного в отделения интенсивной терапии Ломбардии, БА не была причислена к характерным коморбидным заболеваниям, а указана в группе «среди прочих» [16]. Также нет убедительных данных о повышенном риске развития COVID-19 у больных с аллергическими заболеваниями. В таком случае подавление Т2-ответа ИБП может привести к ухудшению течения COVID-19 и плохому прогнозу, что обосновывает необходимость прекращения ИБТ во время активной инфекции.

В документе ЕААСИ представлены рекомендации по применению таргетных биологических препаратов для лечения Т2-зависимых аллергических заболеваний.

1. Не инфицированные SARS-Cov-2 больные БА, АтД, хроническим полипозным риносинуситом и хронической спонтанной крапивницей, получающие ИБП, могут продолжать лечение самостоятельно в домашних условиях.

2. В случае же активной SARS-CoV-2 инфекции независимо от степени тяжести необходимо прекратить ИБТ.

3. Продолжить ИБТ можно не ранее чем через 2 нед после исчезновения всех симптомов и отрицательного результата PCR RT.

4. Обязательно применение поддерживающей базисной терапии и мониторинг контроля болезни, при необходимости назначается дополнительная экстренная терапия при обострении заболевания.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день сведения, основанные на международном опыте, демонстрируют отсутствие повышенного риска тяжелого течения COVID-19 у больных с БА, АтД, хронической спонтанной крапивницей и полипозным риносинуситом; вместе с тем остается неизученным вопрос о влиянии SARS-Cov-2 инфекции на течение аллергических заболеваний.

Проведение ИБТ Т2-зависимых заболеваний следует продолжить при отсутствии инфекции. В случае развития COVID-19 рекомендовано приостановить ИБТ до полного выздоровления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. N 8. P. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügger M.C., et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // *Allergy*. 2020. Vol. 75. N 7. P. 1564–1581. doi: 10.1111/all.14364
3. ecdc.europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update [дата обращения: 23.07.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic>
4. Maggi E., Canonica G.W., Moretta L. COVID-19: unanswered questions on immune response and pathogenesis // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146. N 1. P. 18–22. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.00
5. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // *J Autoimmun*. 2020. Vol. 109. P. 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
6. Lommatzsch M., Stoll P., Virchow J.C. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab // *Allergy*. 2020. P. 10.1111/all.14456. doi: 10.1111/all.14456
7. Gill M.A., Liu A.H., Calatroni A., Krouse R.Z., Shao B., et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141. N 5. P. 1735–1743. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.035
8. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J. Jr, Calatroni A., et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. N 6. P. 1476–1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
9. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A., et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 196. N 8. P. 985–992. doi: 10.1164/rccm.201701-0120OC
10. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., Mitchell H.E., Gern J.E., Liu A.H., et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364. N 11. P. 1005–1015.
11. Caroppo F., Biolo G., Belloni Fortina A. SARS-CoV-2 asymptomatic infection in a patient under treatment with dupilumab // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34. N 8. P. e368. doi: 10.1111/jdv.16619
12. Wollenberg A., Flohr C., Simon D., Cork M.J., Thyssen J.P., Bieber T., et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34. N 6. P. e241–e242. doi: 10.1111/jdv.16411
13. Vultaggio A., Agache I., Akdis C.A., Akdis M., Bavbek S., Bossios A., et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI Statement // *Allergy*. 2020. P. 10.1111/all.14407. doi: 10.1111/all.14407
14. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A., et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 Receptor, ACE2 // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146. N 1. P. 203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009
15. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T., et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202. N 1. P. 83–90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC
16. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323. N 16. P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564–1581. doi: 10.1111/all.14364
3. ecdc.europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic>
4. Maggi E, Canonica GW, Moretta L. COVID-19: unanswered questions on immune response and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):18–22. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.00
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
6. Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JC. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14456. doi: 10.1111/all.14456
7. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1735–1743. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.035
8. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476–1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
9. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985–992. doi: 10.1164/rccm.201701-0120OC
10. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–1015.
11. Caroppo F, Biolo G, Belloni Fortina A. SARS-CoV-2 asymptomatic infection in a patient under treatment with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e368. doi: 10.1111/jdv.16619
12. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e241–e242. doi: 10.1111/jdv.16411
13. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI Statement. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14407. doi: 10.1111/all.14407

14. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 Receptor, ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009
15. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83–90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC
16. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394

Информация об авторах / Information about the authors

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

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Елисютина Ольга Гурьевна, в.н.с. отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Ильина Наталья Ивановна, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор мед. наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: instimmun@yandex.ru

ORSID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Elena S. Fedenko, head of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Olga G. Elisyutina, leading researcher of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Natalia I. Il'ina, head physician, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: instimmun@yandex.ru

ORSID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина; написание текста – Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина; редактирование – Е.С. Феденко, Н.И. Ильина.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

E.S. Fedenko, O.G. Elisyutina contributed to data collection, interpreted the results. E.S. Fedenko, O.G. Elisyutina drafted the manuscript. E.S. Fedenko, N.I. Il'ina edited the draft of the manuscript. All authors approved the manuscript before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.

Обзор / Review

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>

Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ

© Н.И. Ильина¹, О.М. Курбачёва¹, Н.М. Ненашева², Н.Г. Астафьева³, Е.К. Бельтюков⁴, И.В. Демко⁵, А.В. Жестков⁶, Г.Л. Осипова⁷

¹ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России»; г. Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; г. Москва, Российская Федерация

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России; г. Саратов, Российская Федерация

⁴ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; г. Красноярск, Российская Федерация

⁶ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России; г. Самара, Российская Федерация

⁷ НИИ пульмонологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

Во многих странах мира и в России, в частности, фармакологическое использование антагонистов цистеиниловых ЛТ₁-рецепторов (цис-ЛТ₁-рецепторов) является давно одобренной и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) у взрослых и детей.

Среди антилейкотриеновых препаратов чаще всего применяют оригинальный монтелукаст, который считается безопасным лекарственным препаратом, связанным с появлением лишь нескольких побочных реакций, обычно по виду и частоте не отличающихся от реакций, возникающих на плацебо. В настоящее время существует большое количество генериков монтелукаста, поэтому у практикующих врачей возникает много вопросов относительно пользы и риска терапии монтелукастом пациентов с БА и АР.

После детального анализа информации по риску развития нежелательных явлений на фоне приема монтелукаста FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в 2020 г. внесло коррекцию в виде письменного упоминания о них на каждой упаковке этого лекарственного препарата (оригинальный монтелукаст и его генерики). Это способствовало созданию экспертной комиссии для изучения данного вопроса и формированию экспертного заключения, что демонстрируется в нашей публикации.

Ключевые слова: лейкотриены, цистеиниловые лейкотриены, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст, аллергический ринит, бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы

Для цитирования: Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Ненашева Н.М., Астафьева Н.Г., Бельтюков Е.К., Демко И.В., Жестков А.В., Осипова Г.Л. Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 121–129. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>

Efficacy and safety of the antileukotriene drugs: relevant data. RAACI experts conclusion

© П'ина Н.И.¹, Kurbacheva O.M.¹, Nenasheva N.M.², Astafieva N.G.³, Beltyukov E.K.⁴, Demko I.V.⁵, Zhestkov A.V.⁶, Osipova G.L.⁷

Для корреспонденции

Курбачёва Оксана Михайловна,
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

For correspondence

Oksana M. Kurbacheva,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Статья поступила 18.05.2020 г.
Received: 18.05.2020.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.
Рекомендована к публикации
Е. С. Феденко

¹ NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁵ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁷ Pulmonology Research Institute FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

In many countries of the world and in Russia, in particular, the pharmacological use of antagonists of cysteinyl receptors LT₁ (CysLTR) is a long-proven and well-proven pharmacotherapy of bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) in adults and children.

Among antileukotriene drugs the most commonly used medication for the treatment of these diseases is the original montelukast, which is considered a safe drug associated with the appearance of only a few adverse reactions, usually not differing in type and frequency from those that occur with placebo. Currently, there are a large number of generics of montelukast, therefore, practitioners have many questions regarding the benefits and risks of montelukast therapy for patients with BA and AR.

In 2020 FDA (Food and Drug Administration USA) analyzed the risk of adverse events during Montelukast treatment and indicated them on the packaging of the drug (original montelukast and its generics). This contributed to the creation of an expert commission to study this issue and form an expert opinion, which is demonstrated in our publication.

Keywords: leukotriene, LT, cysteinyl leukotrienes (CysLTR), antileukotriene drugs, montelukast, allergic rhinitis, AR, bronchial asthma, BA, phenotypes BA

For citation: Il'ina NI, Kurbacheva OM, Nenashcheva NM, Astafieva NG, Beltyukov EK, Demko IV, Zhestkov AV, Osipova GL. Efficacy and safety of the antileukotriene drugs: relevant data. RAACI experts conclusion. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):121–129. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>

Цистеиниловые лейкотриены (Цис-ЛТ) (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄), обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами, являются важными медиаторами, участвующими в патогенезе бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР). Цис-ЛТ активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов, причем в отношении влияния на сосудистую проницаемость они в 100 раз эффективнее гистамина. Кроме этого, эти медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов и таким образом способствуют развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патогенезу БА и АР, осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов, являющихся антагонистами цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), является давно одобренной во многих странах мира и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией БА и АР у взрослых и

детей. Самым часто применяемым препаратом этой группы является монтелукаст.

Существует большая доказательная база рандомизированных клинических исследований и исследований в реальной практике, демонстрирующих эффективность монтелукаста в подавлении симптомов и улучшении легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений астмы и потребности в короткодействующих агонистах β₂-адренорецепторов (КДБА), уменьшении эозинофилии крови и мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [1, 2]. Монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов (в частности монтелукастом) может быть альтернативой ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) у пациентов с легкой персистирующей БА (ступень 2), не желающих или по каким-то причинам не могущих принимать ИГКС, что отмечено в федеральных и международных руководствах по БА [3, 4]. На ступенях 3 и 4 монтелукаст может быть альтернативой комбинированной терапии [вместо дополнения к ИГКС длительнодействующих агонистов β₂-адренорецепторов (ДДБА) можно добавить антагонист ЛТ-рецепторов] [3, 4]. Цис-ЛТ являются медиаторами, активно участвующими в формировании воспаления и в верхних дыхательных путях при АР, поэтому антилейкотриеновые препараты наиболее полно отвечают принципу единой системной терапии БА и АР. Существует множество исследований,

доказывающих эффективность монтелукаста у пациентов с АР [5–7].

В марте 2020 г. FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) потребовало внести информацию о возможных серьезных изменениях в поведении и настроении пациентов в результате терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и генерики) в виде предупреждения на каждой упаковке лекарственного препарата.

В этой связи возникает много вопросов у практикующих врачей относительно пользы и риска терапии монтелукастом пациентов с БА и АР.

Вопрос: Насколько новой является информация о побочных психоневрологических эффектах монтелукаста, опубликованная FDA?

Монтелукаст считается безопасным лекарственным препаратом, связанным с появлением лишь нескольких побочных реакций, обычно по виду и частоте не отличающихся от реакций, возникающих на плацебо. Общая распространенность нежелательных побочных реакций по результатам клинических исследований свидетельствует, что она сопоставима с плацебо, и назначение монтелукаста в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций у взрослых и детей по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА, что было продемонстрировано в ряде мета-анализов [1, 2, 8]. Наиболее частые нежелательные побочные реакции, отмеченные во всех клинических исследованиях, были связаны с инфекцией верхних дыхательных путей, ухудшением астмы, фарингитом и лихорадкой [8, 9]. Однако по мере накопления данных по использованию монтелукаста в рутинной клинической практике стали поступать отдельные сообщения о нейропсихических побочных эффектах (волнение, агрессивное поведение, беспокойство, расстройство сна, депрессия, суицидальное поведение и мысли, включая суицидальные попытки, возможно, связанные с применением препарата). Учитывая широкое применение монтелукаста у детей и взрослых с аллергическими заболеваниями и обеспокоенностью по поводу этой потенциальной связи, было инициировано проведение ряда сравнительных анализов частоты психоневрологических нежелательных явлений у пациентов (детей и взрослых), получавших монтелукаст и плацебо [10, 11]. В общей сложности 35 взрослых и 11 педиатрических плацебо-контролируемых клинических исследований были проанализированы: 11 673 пациента получали монтелукаст, 8827 — плацебо и 4724 — активный контроль. Частота встречаемости пациентов с нежелательными явлениями, связанными с измененным поведением, не отличалась в

группе монтелукаста и плацебо/контроля (2,73 и 2,27% соответственно) и была редкой [11]. У 9929 пациентов, принимавших монтелукаст, был идентифицирован 1 (0,01%) случай, классифицированный как суицидальное мышление, но ни одного суицидального случая не зарегистрировано. По результатам плацебо-контролируемых испытаний у 7780 и 4724 пациентов, принимающих плацебо и активный контроль соответственно, не отмечено ни одного случая суицидального поведения [10].

Несмотря на то что представленные данные не свидетельствовали о каких-либо проблемах, связанных с суицидальным поведением, FDA в качестве меры предосторожности в июне 2009 г. потребовало, чтобы производители антилейкотриеновых препаратов включали нейропсихиатрические побочные эффекты в инструкции к препарату. В сообщениях о рисках FDA рекомендовало пациентам и лицам, назначающим препараты, следить за возможностью возникновения психоневрологических событий, связанных с этими лекарствами. Акцент на безопасность и возникновение побочных психоневрологических событий вполне объясним с учетом общей статистики поведенческих расстройств, саморазрушительного поведения в популяции (в мире происходит ежегодно 4 млн смертей по причине суицида и 19 млн случаев незавершенных самоубийств вне связи с фармакотерапией).

В последующем выполнен ряд исследований и анализов в реальной клинической практике, преимущественно у детей и подростков, оценивающих частоту возникновения нервно-психических расстройств у пациентов, получавших монтелукаст и показавших повышенную частоту этих явлений [12–14]. Наиболее частыми психоневрологическими нежелательными явлениями были раздражительность, агрессивность и нарушения сна. После обзора доступной информации относительно риска развития психоневрологических осложнений в результате применения монтелукаста FDA в марте 2020 г. усилило существующие предупреждения о возможных серьезных изменениях в поведении и настроении в результате терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и генерики) в виде письменного упоминания о них на каждой упаковке лекарственного препарата.

Вопрос: Каковы показания для назначения монтелукаста в настоящее время?

1. Бронхиальная астма

Монтелукаст показан для длительной контролирующей терапии БА у детей с 2 лет, подростков и взрослых.

- 2-я ступень терапии (легкая астма) [3, 4]
- Альтернатива низким дозам ИГКС при сочетании
- 2-я линия терапии после ИГКС

- 3-я ступень терапии (среднетяжелая астма) [3, 4]
 - Комбинация с низкими дозами ИГКС как альтернатива средним дозам ИГКС или низким дозам ИГКС+ДДБА

- 4-я ступень терапии (тяжелая астма) [3, 4]
 - Комбинация со средними дозами ИГКС+ДДБА как альтернатива высоким дозам ИГКС

- 5-я ступень терапии (тяжелая астма) [3, 4]
 - Комбинация с высокими дозами ИГКС+ДДБА
 Несогласие или невозможность лечения препаратами ИГКС, ДДБА [3, 4]

2. Аллергический ринит

Монтелукаст показан для длительной контролирующей терапии АР у детей с 2 лет, подростков и взрослых.

- 2-я ступень терапии [15, 16]

- в качестве монотерапии

- 3-я ступень терапии [15, 16]

- в комбинации с ИГКС и антигистаминными препаратами

Вопрос: В каких клинических ситуациях назначение терапии антагонистами рецепторов лейкотриенов (РЛТ) наиболее целесообразно?

1. Фенотипы астмы, при которых начало/усиление базисной терапии блокатором РЛТ (монтелукастом) наиболее рационально:

- Астма + АР [6, 7]

- Обостряемое НПВС/аспирином респираторное заболевание, или «аспириновая астма» [17]

- Астма физического усилия [18–20]

- Астма у пациентов с избыточной массой тела/ожирением [21, 22]

- Астма у курильщиков [23, 24]

2. Сезонный и круглогодичный АР. Монтелукаст показан для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного АР у детей с 2 лет, подростков и взрослых. Для контроля симптомов АР монтелукаст может приниматься как в качестве монотерапии при легких проявлениях АР, так и в комбинации с антигистаминными препаратами и ИГКС при среднетяжелых/тяжелых симптомах АР.

Вопрос: Существуют ли ограничения для назначения монтелукаста в настоящее время?

Противопоказаниями к назначению монтелукаста являются: детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия. Монтелукаст следует применять при беременности и в период грудного вскармливания, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребенка.

В целом монтелукаст хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов при лечении препаратом

монтелукаст сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

По мнению экспертов, монтелукаст не следует назначать пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению. При появлении симптомов нарушения сна, включая ночные кошмары, тревожность, возбуждение, агрессивное поведение, психомоторную гиперактивность, депрессию и суицидальные мысли на фоне терапии монтелукастом, препарат следует отменить и более не назначать, рассмотрев другие фармакотерапевтические возможности.

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными препаратами, применяемыми для длительного лечения БА и/или АР.

Вопрос: Как долго можно назначать монтелукаст?

Специальные указания по продолжительности лечения монтелукастом не приводятся. Препарат предназначен для базисной противовоспалительной терапии и в случае хорошей переносимости может использоваться в течение продолжительного периода (месяцы, годы).

Вопрос: Какова частота серьезных психоневрологических осложнений, включая случаи суицида, при применении монтелукаста с учетом литературных данных и собственного опыта экспертов?

Как уже указывалось выше, частота психоневрологических осложнений при применении монтелукаста крайне редкая и не отличается от таковой в группе плацебо, а частота серьезных психоневрологических осложнений также была одинаковой и составила 0,03% в обеих группах [11]. У 9929 пациентов, принимавших монтелукаст, идентифицирован 1 случай, классифицированный как суицидальное мышление, и не выявлено ни одного подобного случая у пациентов, принимающих плацебо и активный контроль, из 7780 и 4724 участников исследования соответственно [10]. Вместе с тем в условиях реальной клинической практики у детей с БА, начавших прием монтелукаста, отмечался заметный риск возникновения нервно-психических расстройств, приводящих к прекращению лечения монтелукастом [12, 13]. По результатам исследования FDA (Sentinel System), изучившего риск психоневрологических осложнений у пациентов 6 лет и старше, страдавших БА (n=457 377) и получавших монтелукаст, по сравнению с пациентами, лечившимися ИГКС, проведенного в период с 01 января 2010 г. по 30 сентября 2015 г., не выявлено повышенного риска для монтелукаста [25]. В этом наблюдении отмечено 4 случая суицида (два у пациентов, получавших

монтелукаст, и два — у получавших ИГКС), все эти пациенты были старше 18 лет и имели психические заболевания в анамнезе [25].

Эксперты проанализировали собственный многолетний опыт применения монтелукаста у пациентов (взрослых и детей) с БА и/или АР. Случаи нежелательных побочных эффектов терапии монтелукастом в виде изменения поведения (раздражительность, депрессия, психомоторная гиперактивность), нарушения сна (бессонница, яркие красочные сновидения) были редки в практике экспертов и составили не более 2 наблюдений у каждого эксперта. Серьезных психоневрологических осложнений не наблюдалось. Отмена монтелукаста привела к быстрому и полному исчезновению указанных побочных эффектов.

Эксперты считают, что монтелукаст, как и любой лекарственный препарат, следует назначать пациентам, взвесив пользу и риск. Вместе с тем, учитывая, что абсолютное большинство пациентов с БА и АР эффективно и длительно принимают монтелукаст при хорошей переносимости и отсутствии каких-либо нежелательных побочных эффектов, нерационально отказываться от назначения этого препарата. Следует помнить, что чрезмерная осторожность может привести к тому, что эффективное лечение не будет назначено пациентам, которые могут получить от него пользу.

Вопрос: Каковы возможные причины развития нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приеме антилейкотриеновых препаратов?

На сегодняшний день причины нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приеме антилейкотриеновых препаратов неизвестны. Существуют исследования на животных, которые показывают, что монтелукаст может воздействовать непосредственно на клетки мозга. Перорально вводимый монтелукаст (10 мг/кг/день в течение 7 дней) обнаруживался в тканях мозга и спинномозговой жидкости у крыс, что свидетельствует о его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер [26].

Следует учитывать и вероятные косвенные объяснения. Психоневрологические осложнения на фоне терапии монтелукастом в реальной клинической практике существенно чаще отмечаются у детей и подростков с БА по сравнению с взрослыми пациентами. Также известно, что дети с астмой и их родители значимо чаще имеют различные психические расстройства, чем дети без БА и члены их семей [27, 28]. Таких пациентов обычно не включают в рандомизированные контролируемые исследования, что может объяснить и низкую частоту психоневрологических осложнений в этих иссле-

дованиях. Нельзя не учесть и влияние информации о возможных психоневрологических осложнениях монтелукаста, включенной в 2009 г. по требованию FDA в инструкции всех производителей, что привело к росту сообщений о подобных нежелательных побочных реакциях [29].

Вопрос: Что делать, если у пациента возникли нежелательные явления при приеме препарата монтелукаст?

Эксперты пришли к согласию, что при первичном назначении монтелукаста необходимо предупреждать пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра. Необходимо также инструктировать пациентов о необходимости прекращения применения препарата при появлении описанных побочных эффектов. В большинстве случаев, описанных в литературе и имевшихся в клинической практике экспертов, прекращение приема монтелукаста приводило к быстрому исчезновению психоневрологических нарушений и не требовало назначения дополнительной терапии для их коррекции. Также стоит рекомендовать в короткое время обратиться к лечащему врачу для принятия решения о коррекции противоастматической терапии, так как отказ от базисной противовоспалительной терапии может привести к потере контроля БА и АР.

Обо всех случаях нежелательных эффектов в соответствии с существующим законодательством врач должен отправить сообщение в Росздравнадзор. Поступающие сведения обеспечивают возможность анализа Росздравнадзором данных о безопасности лекарственных препаратов, установления причинно-следственной связи между их применением и возникновением побочных действий, оценки их тяжести и исхода, а также рассмотрения вопроса о проведении мероприятий по контролю качества, эффективности и безопасности данных лекарственных препаратов.

Заключение

Монтелукаст (антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов) по-прежнему остается препаратом базисной терапии при БА и АР как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Противопоказанием к назначению монтелукаста являются: детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия.

При беременности и в период грудного вскармливания монтелукаст следует применять только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребенка.

Монтелукаст имеет высокий уровень безопасности, побочные эффекты развиваются редко, обычно бывают легкими и не требуют отмены препарата.

Нейропсихические побочные эффекты в виде изменений поведения (раздражительность, депрессия, психомоторная гиперактивность) и нарушений сна (бессонница, яркие красочные сновидения) развиваются очень редко (не более 2 наблюдений в практике у каждого эксперта).

В литературе есть сведения о единичных случаях суицидального поведения у пациентов, принимающих монтелукаст, однако четкой связи между этими нейропсихическими симптомами и приемом монтелукаста не установлено. В практике экспертов, имеющих многолетний опыт применения монтелукаста, таких случаев не наблюдалось вообще.

Учитывая возможное (хоть и крайне редкое) развитие психоневрологических симптомов, следует воздерживаться от назначения монтелукаста пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению.

При первичном назначении монтелукаста необходимо предупреждать пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра.

В случаях развития побочных психоневрологических явлений следует немедленно отменить препарат и провести коррекцию базисной терапии.

Ограничений по длительности приема монтелукаста не существует: при эффективности и отсутствии побочных явлений он может использоваться месяцы и даже годы.

ЛИТЕРАТУРА

- Miligkos M., Bannuru R.R., Alkofide H., Kher S.R., Schmid C.H., Balk E.M. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med.* 2015. Vol. 163. N 10. P. 756–767. doi: 10.7326/M15-1059
- Zhang H.P., Jia C.E., Lv Y., Gibson P.G., Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis // *Allergy Asthma Proc.* 2014. Vol. 35. N 4. P. 278–287. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745
- spulmo.ru [интернет]. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы. Пересмотр 2019 г. [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
- ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). GINA. 2020 [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: <https://ginasthma.org>
- Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // *Drugs.* 2007. Vol. 67. N 6. P. 887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005
- Price D.B., Swern A., Tozzi C.A., Philip G., Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // *Allergy.* 2006. Vol. 61. N 6. P. 737–742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x
- Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients // *J Asthma.* 2010. Vol. 47. N 9. P. 986–993. doi: 10.1080/02770903.2010.494753
- Nwokoro C., Pandya H., Turner S., Eldridge S., Griffiths C.J., Vulliamy T., et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Respir Med.* 2014. Vol. 2. N 10. P. 796–803. doi: 10.1016/s2213-2600(14)70186-9
- Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L., Tozzi C.A., Newcomb K., Reiss T.F., et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // *Pediatr Pulmonol.* 2009. Vol. 44. N 6. P. 568–579. doi: 10.1002/ppul.21018
- Philip G., Hustad C., Noonan G., Malice M.P., Ezekowitz A., Reiss T.F., et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 124. N 4. P. 691–696.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.010
- Philip G., Hustad C., Noonan G., Malice M.P., Ezekowitz A., Reiss T.F., et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of Montelukast // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 124. N 4. P. 699–706.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.011
- Bygdell M., Brunlof G., Wallerstedt S.M., Kindblom J.M. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012. Vol. 21. N 1. P. 79–86. doi: 10.1002/pds.2265
- Benard B., Bastien V., Vinet B., Yang R., Krajcinovic M., Ducharme F.M. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice // *Eur Respir J.* 2017. Vol. 325. N 7357. P. 50(2):1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017
- Haarman M.G., Hunsel F.V., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults // *Pharmacol Res Perspect.* 2017. Vol. 5. N 5. P. e00341. doi: 10.1002/prp2.341
- raaci.ru [интернет]. Проект федеральных клинических рекомендаций. Аллергический ринит. Пересмотр 2019 г. [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html
- Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140. N 4. P. 950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Dahlen S.E., Malmström K., Nizankowska E., Dahlen B., Kuna P., Kowalski M., et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Respir Crit Care Med.* 2002. Vol. 165. N 1. P. 9–14. doi: 10.1164/ajrcm.165.1.2010080
- Pearlman D.S., van Adelsberg J., Philip G., Tilles S.A., Busse W., Hendeles L., et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast // *Ann Allergy Immunol.* 2006. Vol. 97. N 1. P. 98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
- Peroni D.G., Pescollerung L., Sandri M., Chinellato I., Boner A.L., Piacentini G.L. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction // *Respir Med.* 2011. Vol. 105. N 12. P. 1790–1797. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007
- De Benedictis F.M., Del Giudice M.M., Forenza N., et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children // *Eur Respir J.* 2006. Vol. 28. N 2. P. 291–295. doi: 10.1183/09031936.06.00020606
- Peters-Golden M., Swern A., Bird S., et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur Respir J.* 2006. Vol. 27. N 3. P. 495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205
- Sutherland E.R., Camargo C.A., Jr Busse W.W., Meltzer E.O., Ortega H.G., Yancey S.W., et al. Comparative effect of body

- mass index on response to asthma controller therapy // *Allergy Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. N 1. P. 20–25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307
23. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J., et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007. Vol. 175. N 8. P. 783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746oc
 24. Price D., Popov T., Bjermer L., Lu S., Petrovic R., Vandormael K., et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131. N 3. P. 763–771. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.673
 25. fda.gov [Internet]. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
 26. Marschallinger J., Schäffner I., Klein B., Gelfert R., Rivera F.J., Illes S., et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 8466. doi: 10.1038/ncomms9466
 27. Blackman J.A., Gurka M.J. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children // *J Dev Behav Pediatr.* 2007. Vol. 28. N 2. P. 92–99. doi: 10.1097/01.dbp.0000267557.80834.e5
 28. Easter G., Sharpe L., Hunt C.J. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma // *J Pediatr Psychol.* 2015. Vol. 40. N 7. P. 623–632. doi: 10.1093/jpepsy/jsv012
 29. Wallerstedt S.M., Brunlof G., Sundstrom A., Eriksson A.L. Montelukast and psychiatric disorders in children // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009. Vol. 18. N 9. P. 858–864. doi: 10.1002/pds.1794
- #### REFERENCES
1. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(10):756–767. doi: 10.7326/M15-1059
 2. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):278–787. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745
 3. pulmo.ru [Internet]. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii bronkhial'noi astmy. Peresmotr 2019 g. [cited 2002 Sep 8]. Available from: https://pulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (In Russ.).
 4. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). GINA. 2020 [cited 2002 Sep 8]. Available from: <https://ginasthma.org>
 5. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005
 6. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy.* 2006;61(6):737–742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x
 7. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma.* 2010;47(9):986–993. doi: 10.1080/02770903.2010.494753
 8. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(10):796–803. doi: 10.1016/s2213-2600(14)70186-9
 9. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(6):568–579. doi: 10.1002/ppul.21018
 10. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):691–696.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.010
 11. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of Montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):699–706.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.011
 12. Bygdell M, Brunlof G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(1):79–86. doi: 10.1002/pds.2265
 13. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017
 14. Haarman MG, Hunsel FV, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5(5):e00341. doi: 10.1002/prp2.341
 15. raaci.ru [Internet]. Proekt federal'nykh klinicheskikh rekomendatsii. Allergicheskii rinit. Peresmotr 2019 g. [cited 2002 Sep 8]. Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html (In Russ.).
 16. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
 17. Dahlen S-E, Malmström K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Respir Crit Care Med.* 2002;165(1):9–14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080
 18. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Immunol.* 2006;97(1):98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
 19. Peroni DG, Pescolliderung L, Sandri M, Chinellato I, Boner AL, Piacentini GL. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med.* 2011;105(12):1790–1797. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007
 20. De Benedictis FM, Del Giudice MM, Forenza N, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J.* 2006;28(2):291–295. doi: 10.1183/09031936.06.00020606
 21. Peters-Golden M, Swern A, Bird S, et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27(3):495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205
 22. Sutherland ER, Camargo CA, Jr Busse WW, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(1):20–25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307
 23. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(8):783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746oc
 24. Price D, Popov T, Bjermer L, Lu S, Petrovic R, Vandormael K, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):763–771. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.673

25. fda.gov [Internet]. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [cited 2002 Sep 8]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
26. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, Gelfert R, Rivera FJ, Illes S, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun*. 2015;6:8466. doi: 10.1038/ncomms9466
27. Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):92–99. doi: 10.1097/01.dbp.0000267557.80834.e5
28. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma. *J Pediatr Psychol*. 2015;40(7):623–632. doi: 10.1093/jpepsy/jsv012
29. Wallerstedt SM, Brunlof G, Sundstrom A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(9):858–864. doi: 10.1002/pds.1794

Информация об авторах / Information about the authors

Ильина Наталья Ивановна, главный врач, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор мед. наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: instimmun@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Курбачёва Оксана Михайловна, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: kurbacheva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Ненасева Наталья Михайловна, зав. кафедрой клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

E-mail: 1444031@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Астафьева Наталья Григорьевна, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

E-mail: astang@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

Бельтюков Евгений Кронидович, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ Свердловской области и Уральского ФО, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

E-mail: asthma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>

Демко Ирина Владимировна, зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, главный терапевт-пульмонолог Сибирского ФО, главный аллерголог Сибирского ФО, главный пульмонолог и аллерголог МЗ Красноярского края, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

E-mail: demko64@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Жестков Александр Викторович, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Natalya I. Pina, head physician, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: instimmun@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Oksana M. Kurbacheva, head of the Department of Bronchial Asthma, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: kurbacheva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Natalya M. Nenasheva, head of the Chair of Clinical Allergology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Health of the Russian Federation, MD, PhD, DSc, professor. Address: 2/1, str. 1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 125993, Russian Federation.

E-mail: 1444031@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Natalya G. Astafieva, head of the Chair of Clinical Immunology and Allergology, FSBE Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky» of Ministry of Health of the Russian Federation, MD, PhD, DSc, professor. Address: 112, ul. Bol'shaya Kazach'ya, Saratov, 410012, Russian Federation.

E-mail: astang@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

Evgenij K. Beltyukov, professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, FSBE Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance specialist allergist-immunologist of Ministry of Health of the Sverdlovsk Region and the Ural Federal District, MD, PhD, DSc, professor. Address: 3, ul. Repina, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation.

E-mail: asthma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>

Irina V. Demko, professor of the Department of Internal Diseases, «Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, chief physician-pulmonologist of the Siberian Federal District, chief allergist of the Siberian Federal District, chief pulmonologist and allergist of Ministry of Health of the Krasnoyarsk Region, MD, PhD, DSc, professor. Address: 1, ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

E-mail: demko64@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Aleksandr V. Zhestkov, head of the Chair of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, FSBE Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance specialist in allergology and

Минздрава России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ Самарской области, главный пульмонолог Приволжского ФО, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

Осипова Галина Леонидовна, зав. отделом клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, д.м.н. Адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28. E-mail: osipovagl@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-7438>

immunology of Ministry of Health of the Samara Region; chief pulmonologist of the Volga Federal District, MD, PhD, DSc, professor. Address: 89, ul. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russian Federation. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

Galina L. Osipova, head of the Clinical Research Department, Pulmonology Research Institute under FMBA of Russia, MD, PhD, DSc. Address: 28, Orekhovyj bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation. E-mail: osipovagl@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-7438>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева, Е.К. Бельтюков, И.В. Демко, А.В. Жестков, Г.Л. Осипова; написание текста – Н.М. Ненашева, О.М. Курбачёва; редактирование – Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Н.М. Ненашева.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Источники финансирования

Статья является резюме решения экспертного совета, проведенного при поддержке компании «Сандоз». Компания не оказывала влияния на выбор, анализ и интерпретацию представленных в рамках заседания данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют о конфликте интересов.

Все авторы (Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева, Е.К. Бельтюков, И.В. Демко, А.В. Жестков, Г.Л. Осипова) в течение последних 5 лет осуществляли лекторскую деятельность при поддержке компании «Сандоз».

Author contributions

N.I. Il'ina, O.M. Kurbacheva, N.M. Nenasheva, N.G. Astafieva, E.K. Beltyukov, I.V. Demko, A.V. Zhestkov, G.L. Osipova: data collection and interpretation, N.M. Nenasheva, O.M. Kurbacheva: preparation of the manuscript, N.I. Il'ina, O.M. Kurbacheva, N.M. Nenasheva: editing of the manuscript.

All authors approved the manuscript before the publication.

Funding information

The article is a summary position paper of the expert council which was held under the financial support of SANDOZ. Company did not influence the choice, analyses and interpretation of discussed issues.

Conflict of interest

All authors declare conflict of interest: during 5 years they have been speakers for SANDOZ.

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

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

Заведующий кафедрой: академик РАН, профессор *Хаитов Рахим Мусаевич*

Ответственный за подготовку врачей:

Зав. учебной частью, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии:
к.м.н. *Медуницына Екатерина Николаевна*

Контакты: e-mail: 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 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

Иван Иванович Балаболкин (К 85-летию со дня рождения)

15 июля 2020 г. исполнилось 85 лет со дня рождения Ивана Ивановича Балаболкина – доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, члена-корреспондента РАН.

Иван Иванович Балаболкин в 1959 г. с отличием окончил педиатрический факультет II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, а затем по государственному распределению в течение 2 лет работал педиатром в г. Кирове Калужской области. В 1961 г. стремление к научной деятельности приводит его в аспирантуру на кафедру детских инфекций родного института.

С 1964 г. вся трудовая и творческая деятельность И.И. Балаболкина тесно связана с научно-исследовательским институтом педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. Здесь в 1965 г. он защитил кандидатскую диссертацию, а в 1980 г. – докторскую диссертацию. В 1983 г. Ивана Ивановича Балаболкина избирают руководителем аллергологического отделения, которым он руководил более 25 лет.

В 1988 г. ему присвоено звание профессора, в 1999 г. И.И. Балаболкин избран членом-корреспондентом РАМН, в 2003 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Основным направлением научной деятельности Ивана Ивановича Балаболкина является изучение особенностей развития аллергических болезней у детей и совершенствование методов профилактики и терапии аллергической патологии. Под руководством И.И. Балаболкина коллективом исследователей установлена взаимосвязь изменений врожденного и адаптивного иммунитета с возрастом больных, причинно-значимой сенсибилизацией, клиническими формами аллергии и тяжестью течения аллергического процесса, разработаны эффективные методы неинвазивной аллергенной иммунотерапии, а также определена тактика вакцинопрофилактики управляемых инфекций и неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии у детей с аллергической патологией.



И.И. Балаболкиным и его учениками выполнен комплекс исследований по выявлению участия генетических факторов в развитии atopических болезней у детей, позволивший установить генетическую детерминированность ряда звеньев патогенеза и существенное влияние их на течение аллергического процесса.

Под руководством И.И. Балаболкина изучено влияние вирусной инфекции на состояние иммунного ответа, развитие и течение atopических болезней. На основании этих исследований разработаны эффективные методы профилактики и лечения респираторных инфекций у детей с аллергической патологией.

И.И. Балаболкиным и его учениками проведены исследования по изучению эндокринного и метаболического статуса у детей с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом, позволяющие установить развитие при этом различных отягчающих течение респираторной и кожной аллергии нарушений и предложить эффективные методы их коррекции.

По инициативе И.И. Балаболкина и совместно с его учениками выполнен цикл важных эпидемиологических исследований по изучению распространенности аллергических болезней в различных регионах Российской Федерации, позволивших установить влияние средовых факторов на возникновение аллергической патологии и выявить региональные факторы риска развития аллергической заболеваемости у детей.

Иван Иванович Балаболкин – талантливый ученый, опытный клиницист, его характеризует широкий кругозор, большие целеустремленность и трудолюбие, способность обозначить наиболее перспективные направления научных исследований.

И.И. Балаболкин является одним из основоположников детской аллергологии в нашей стране и создателем крупной школы педиатров-аллергологов.

При руководстве Ивана Ивановича Балаболкина выполнено 80 кандидатских и 39 докторских диссертаций, он автор 7 изобретений, свыше 500

публикаций, 15 монографий, в том числе таких как «Бронхиальная астма у детей» (1985, 2003, 2015), «Лекарственная аллергия у детей» (1993), «Поллинозы у детей» (1996, 2004), «Атопический дерматит у детей» (1999, 2018), «Детская аллергология» (2006), «Лечение аллергических болезней у детей» (2008), «Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями» (2011).

В настоящее время многие из его учеников возглавляют кафедры медицинских институтов, научно-исследовательские лаборатории и клиники в Российской Федерации и странах СНГ. Большую научную деятельность Иван Иванович Балаболкин сочетает с общественной и экспертной работой; долгие годы он возглавлял проблемную комиссию

«Аллергические болезни у детей», руководил аллергологической секцией Московского общества детских врачей. И.И. Балаболкин является президентом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, членом редакционного совета журнала «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского, главным научным консультантом журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии».

Заслуги И.И. Балаболкина высоко оценены правительством страны, он награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Свой юбилей Иван Иванович встречает полным сил и новых творческих планов продолжения научной деятельности и профессиональной активности.

*Друзья, коллеги, ученики и члены редколлегии
«Российского Аллергологического Журнала» сердечно поздравляют
глубокоуважаемого Ивана Ивановича Балаболкина с юбилеем
и желают ему крепкого здоровья, долгих лет активной творческой жизни
и новых успехов в научной и клинической деятельности.*

Вероника Игоревна Скворцова (К юбилею)

В.И. Скворцова родилась в семье врачей. Прапрадед В.И. Скворцовой по отцовской линии Петр Георгиевич Аврамов был профессором Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге, стал основателем и первым деканом медицинского факультета Нижегородского университета. Его дочь, прабабушка Скворцовой, — выпускница высших женских курсов в Москве, на основе которых впоследствии был организован Второй Московский медицинский институт, в настоящее время — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Родители Вероники Игоревны — Светлана Борисовна и Игорь Арнольдович — также окончили Второй Московский медицинский институт.

Вероника Игоревна с детских лет проявляла интерес к естественным наукам, в частности к медицине. После окончания средней школы она поступила во Второй Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова, который с отличием окончила в 1983 г. Начиная с 3-го курса института Вероника Игоревна занималась научной работой в студенческом научном кружке кафедры неврологии лечебного факультета, проводила экспериментальные и клинические исследования, результаты которых были опубликованы в научной печати. После окончания института она поступила в клиническую ординатуру на кафедру неврологии лечебного факультета под руководством академика РАН Е.И. Гусева, где раскрылись ее клинические и научные способности. В ординатуре Вероника Игоревна, руководствуясь принципом Е.М. Тареева: «...путь формирования врача: больной — книга, книга — больной», всесторонне изучала неврологию. Дежурства в клинике, ведение пациентов, углубленное изучение теории неврологии сформировали В.И. Скворцову как высококлассного специалиста-невролога, преданного своей профессии. После окончания ординатуры Вероника Игоревна поступает в аспирантуру и в 1988 г. успешно защищает кандидатскую диссертацию, а через 5 лет, в 1993 г., работая на кафедре неврологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в каче-



стве ассистента, потом доцента, Вероника Игоревна защищает докторскую диссертацию на тему «Клинический и нейрофизиологический мониторинг, метаболическая терапия в остром периоде церебрального ишемического инсульта». С 1989 г. она возглавляет нейрореанимационную службу Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова и, используя самые современные достижения отечественной и зарубежной медицины и неврологии в частности, выводит лечение неврологических больных с не-

отложной патологией на качественно новый уровень. Приобретенный Вероникой Игоревной бесценный опыт лег в основу реорганизации оказания медицинской помощи пациентам с инсультом в нашей стране.

Будучи достойной ученицей выдающихся отечественных неврологов — академиков Е.И. Гусева и Л.О. Бадаляна, — В.И. Скворцова в 1997 г. возглавила кафедру фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета.

Основным направлением научной деятельности В.И. Скворцовой на посту заведующей кафедрой явилось изучение сосудистой патологии головного мозга, в частности ишемических нарушений мозгового кровообращения. Коллектив кафедры во главе с В.И. Скворцовой внес огромный вклад в отечественную школу неврологии, описав различия между церебральной ишемией как динамическим и потенциально обратимым процессом и инфарктом мозга — необратимым морфологическим изменением вещества головного мозга. Полученные результаты послужили обоснованием нового научного направления в неврологии — применения нейротекторов при острых нарушениях мозгового кровообращения. В.И. Скворцовой в клиническую практику была внедрена методология междисциплинарного подхода к оказанию помощи больным с инсультом, созданы отделения реанимации и интенсивной терапии, неврологические отделения для лечения пациентов с нарушениями мозгового

кровообращения, раннего реабилитационного лечения, успешно внедрены методы нейропротекции, а затем был создан Федеральный центр по проблеме инсульта, в котором была апробирована и внедрена новая система оказания этапной помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения, основанная на принципе мультидисциплинарной бригады. В 2005 г. на базе Федерального центра впервые в России создан Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ, первым руководителем которого была В.И. Скворцова, и там же впервые в Российской Федерации была внедрена тромболитическая терапия рекомбинантным активатором тканевого плазминогена в острейшем периоде ишемического инсульта. Институт является общепризнанным отечественным лидером в области изучения патогенеза острой церебральной ишемии и разработки современных методов нейровизуализационной и лабораторной диагностики острого инсульта. Под руководством В.И. Скворцовой была сформирована оригинальная российская школа и защищены более 50 кандидатских и докторских диссертаций.

В 1999 г. Е.И. Гусевым и В.И. Скворцовой была создана междисциплинарная организация – Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ) с участием различных специалистов – неврологов, кардиологов, нейрохирургов, сосудистых хирургов, реабилитологов и др. Возглавил НАБИ академик РАН Евгений Иванович Гусев, а Вероника Игоревна Скворцова стала ее вице-президентом. Создание НАБИ вывело на качественно новый уровень прикладные и фундаментальные исследования по цереброваскулярной патологии в национальном масштабе.

Одной из первых задач НАБИ явилась организация эпидемиологических исследований, направленных на изучение распространенности острых нарушений мозгового кровообращения в различных регионах страны, выявление их ведущих этиологических факторов и факторов риска. Для решения этой задачи был выбран метод регистра, который, согласно рекомендациям ВОЗ, является научной основой организации лечения и медико-социальной реабилитации больных с ОНМК и их профилактики. В 2000 г. под эгидой ВОЗ была создана программа «Регистр инсульта в Российской Федерации», позволившая организовать сеть региональных эпидемиологических центров с единой системой ежемесячного анализа информации, изданы рекомендации «Регистр инсульта. Инструктивные материалы по проведению исследования» (акад. РАН Е.И. Гусев, член-корр. РАН В.И. Скворцова и соавт.), проведены специальные школы-семинары для врачей и индивидуальное обучение на рабочих местах, создана единая компьютерная база данных и система статистической

обработки результатов исследования. Начиная с 2000 г. эпидемиологические исследования были проведены в 36 городах Российской Федерации.

Создание НАБИ позволило в масштабе всей страны и в каждом отдельном регионе получать информацию о тенденциях развития сосудистых заболеваний, структуре факторов риска, внедрять новые диагностические алгоритмы, терапевтические, реабилитационные и профилактические подходы и тем самым уменьшить летальность и улучшить функциональные исходы у пациентов с сосудистой патологией головного мозга; были впервые проведены системные эпидемиологические исследования.

В 2005 г. по инициативе и при непосредственном участии В.И. Скворцовой Министерство здравоохранения и социального развития (МЗ и СР) РФ приступило к созданию государственной программы по борьбе с инсультом. В октябре 2005 г. МЗ и СР РФ была создана рабочая группа по вопросам совершенствования системы профилактики, диагностики и лечения инсульта, которой была предложена Ведомственная целевая программа «Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации», основной целью которой явилось снижение заболеваемости, смертности и инвалидизации населения нашей страны от цереброваскулярной патологии. В результате реализации этой программы к настоящему времени во всех регионах нашей страны создано 615 региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, которые охватывают свыше 90% взрослого населения.

При непосредственном участии В.И. Скворцовой проводилось внедрение в различных регионах РФ индивидуализированной программы первичной и вторичной профилактики инсульта, разработанной с учетом выявленных факторов риска цереброваскулярной патологии. Вероника Игоревна в рамках комплекса мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями, принимала активное участие в создании нормативно-правовой базы для работы сосудистых центров и отделений медицинской реабилитации для пациентов с нарушениями функций ЦНС, разработке клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи пациентам с инсультом, клинических протоколов проведения соответствующих видов терапевтических воздействий.

С 2012 по 2020 г. В.И. Скворцова являлась министром здравоохранения РФ. На посту министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой были спланированы и просчитаны несколько целевых программ, охватывающих разные области здравоохранения. Под ее руководством Минздравом была разработана программа

оптимизации здравоохранения, введены в действие программы «Земский доктор» и «Бережливая поликлиника», система телемедицины и др.

В.И. Скворцовой на посту министра много сделано для укрепления международного авторитета отечественного здравоохранения. Одним из признаний этого стало единогласное номинирование В.И. Скворцовой в 2017 г. на пост председателя Семидесятой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Стоит отметить, что последний раз только в 1962 г. представитель нашей страны избирался в качестве председателя Ассамблеи. При В.И. Скворцовой Россия впервые стала полноправным членом Международной коалиции регуляторных агентств по лекарственным средствам.

Находясь на посту министра здравоохранения, В.И. Скворцова была председателем Правительственной комиссии по вопросам биологической и химической безопасности РФ (2012–2020), сопредседателем независимой комиссии высокого уровня ВОЗ по неинфекционным заболеваниям (с февраля 2018 г.).

23 января 2020 г. В.И. Скворцова назначена руководителем Федерального медико-биологического агентства (ФМБА). В сферу ответственности ФМБА входят крупные отечественные промпредприятия, условия труда в которых характеризуются как опасные.

В.И. Скворцова — член научных комиссий Европейской федерации неврологических обществ, заместитель председателя Всероссийского общества неврологов, Почетный президент НАБИ и ее представитель во Всемирной организации инсульта, член исполнительного комитета Европейской организации инсульта. Вероника Игоревна избрана членом Правления Всемирной организа-

ции инсульта, исполнительным директором и генеральным секретарем Европейского совета по проблеме инсульта, научным советником Американской ассоциации по проблеме цереброваскулярной патологии, членом комитета по координации научных исследований Европейской академии неврологии, а также членом научных комиссий по цереброваскулярной патологии, интенсивной терапии в неврологии, болезням двигательного нейрона. Многие годы Вероника Игоревна является заместителем главного редактора журнала «Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова», председателем редакционной коллегии российского издания журнала Stroke («Инсульт»).

В.И. Скворцова — автор более 600 научных работ, в том числе более 20 учебников, монографий, национальных руководств, а также 10 патентов на изобретение. Монография «Ишемический инсульт», написанная вместе с Евгением Ивановичем Гусевым, переведена на английский язык и получила большое признание в мире.

В 2004 г. В.И. Скворцова была избрана членом-корреспондентом РАМН (РАН), в 2009 г. ей было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ». Она — Почетный доктор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, кавалер ордена Почета (2008), лауреат премии им. Н.И. Пирогова РНИМУ, лауреат премии правительства Москвы в области медицины, лауреат общероссийской общественной премии «Щит и роза», кавалер медали «За вклад в укрепление обороны Российской Федерации» (Минобороны России, 2019). В.И. Скворцова в 2016 г. отмечена благодарностью правительства Российской Федерации.

*Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов, коллектив
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, редакционная коллегия
«Российского Аллергологического Журнала» сердечно поздравляют
Веронику Игоревну Скворцову с юбилеем
и желают новых успехов, здоровья, долгих лет жизни.*