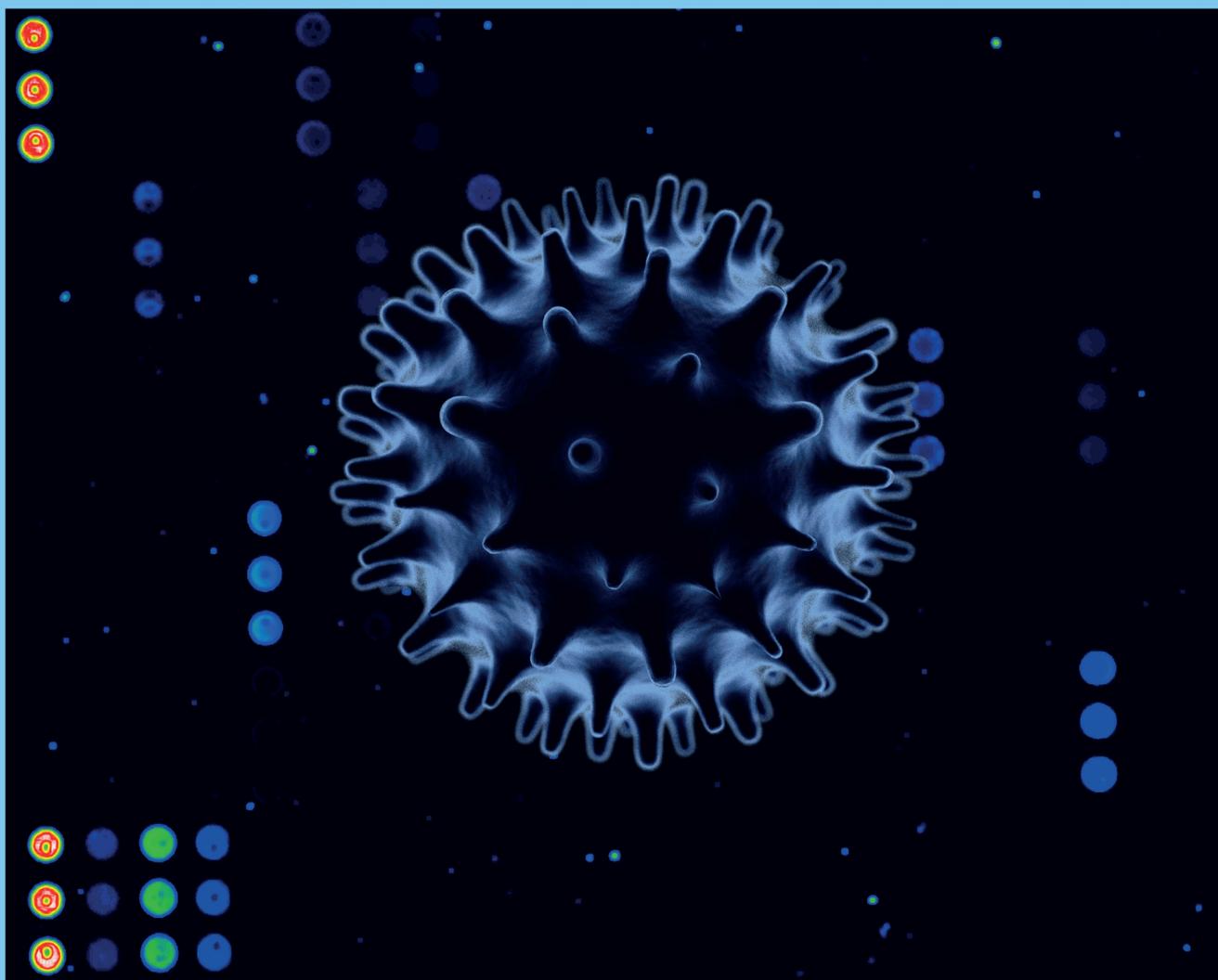


Российский Аллергологический Журнал

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

2020 том 17 № 4

- Климат и аллергия
- Провокационные пробы в диагностике пищевой аллергии
- Значимость аппликационных тестов в диагностике аллергических заболеваний
- К вопросу о механизмах аллерген-специфической иммунотерапии
- Нежелательные лекарственные взаимодействия антигистаминных средств
- Хроническая спонтанная крапивница у лиц пожилого возраста
- Анти-IgE-терапия у детей с хронической спонтанной крапивницей: клинические примеры
- Витамин Д в лечении хронической спонтанной крапивницы



Р А А К И

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1953 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 17.12.2020
Формат 60×90¹/₈
Печать офсетная. Печ. л. 15,0
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 № 4

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
 Бельтоков 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
 Испасева 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
 Скороходкина 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 • ВИНИТИ • WorldCat

RUSSIAN JOURNAL OF ALLERGY

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

Founded in 2004

2020 Volume 17 Issue 4

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 | Tatiana V. Latysheva , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation |
| Natalia G. Astafeva , MD, PhD, professor, Saratov, Russian Federation | Elena A. Latysheva , MD, PhD, Moscow, Russian Federation |
| Evgeny K. Belyukov , MD, PhD, professor, Ekaterinburg, Russian Federation | Raisa Y. Meshkova , MD, PhD, professor, Smolensk, Russian Federation |
| Georgii O. Goudima , Dr.Sci., Moscow, Russian Federation | Daniel Munblit , MD, PhD, London, UK |
| Victoria Garib , MD, PhD, professor, Vienna, Austria | Maria A. Muraro , MD, PhD, professor, Padua, Italy |
| Igor S. Gushchin , MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation | Natalya M. Nenasheva , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation |
| Irina V. Demko , MD, PhD, professor, Krasnoyarsk, Russian Federation | Dmitry K. Novikov , MD, PhD, professor, Vitebsk, Belarus |
| Michael Edwards , MD, PhD, London, UK | Aleksandr N. Pampura , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation |
| Olga G. Elisyutina , MD, PhD, Moscow, Russian Federation | Elena V. Prosekova , MD, PhD, professor, Vladivostok, Russian Federation |
| Aleksandr V. Zhestkov , MD, PhD, professor, Samara, Russian Federation | Olga Yu. Rebrova , PhD, Moscow, Russian Federation |
| Sergey V. Zaykov , MD, PhD, professor, Kiev, Ukraine | Vera A. Revyakina , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation |
| Irina N. Zakharova , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation | Mohamed H. Shamji , MD, PhD, London, UK |
| Zhanat B. Ispaeva , MD, PhD, professor, Nur-Sultan, Kazakhstan | Olesya V. Skorokhodkina , MD, PhD, professor, Kazan, Russian Federation |
| Natalia I. Il'ina , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation | Lyudmila P. Sizyakina , MD, PhD, professor, Rostov-on-Don, Russian Federation |
| Aksana V. Ishchanka , MD, PhD, Vitebsk, Belarus | Rezeda M. Fayzullina , MD, PhD, professor, Ufa, Russian Federation |
| Oleg V. Kalyuzhin , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation | Elena S. Fedenko , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation |
| Aleksandr V. Karaulov , MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation | Musa R. Khaitov , MD, PhD, professor, corresponding member of the RAS, Moscow, Russian Federation |
| Elena F. Kovzel , MD, PhD, professor, Nur-Sultan, Kazakhstan | Rakhim M. Khaitov , MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation |
| Oksana M. Kurbacheva , MD, PhD, professor, Moscow, Russian Federation | Rudolf Valenta , MD, PhD, professor, Vienna, Austria |

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, Nauchnyi 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 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

• Редакционная статья	5
• Обзоры	
<i>Е.В. Назарова.</i> Изменение климата и его воздействие на развитие аллергических заболеваний.....	7
<i>Д.М. Левина, И.А. Корсунский, Д.Б. Мунблит.</i> Провокационные пробы в клинической практике: недостающее звено в диагностике пищевой аллергии в России.....	19
<i>Е.В. Смольников, А.О. Литовкина, К.И. Кольхалова, О.Г. Елисютина, Е.С. Фёденко.</i> Диагностическая значимость аппликационного теста с ингаляционными аллергенами у больных аллергическими заболеваниями.....	30
• Лекции	
<i>С.Ю. Петрова, С.В. Хлгтян, В.М. Бержец, Н.С. Петрова, О.В. Радикова.</i> Современные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии	38
<i>А.С. Духанин.</i> Фармакологический профиль антигистаминных средств: фокус на нежелательные лекарственные взаимодействия.....	46
• Оригинальные статьи	
<i>Э.В. Чурюкина, О.П. Уханова, Е.А. Голошубова.</i> Аэропалинологический мониторинг воздушной среды в Ростовской области: результаты сезона палинации 2019 года.....	57
<i>Р.Я. Мешкова, А.В. Витчук, С.А. Аксенова, В.В. Битюцкая, Е.В. Волкова, Н.В. Ковригина, Е.В. Слабкая.</i> Хроническая спонтанная крапивница у пациентов старше 65 лет	66
<i>Л.Ю. Барычева, Л.В. Душина, М.В. Голубева, М.М. Минасян, Ю.Н. Медведенко.</i> Динамика реактивности базофилов у пациентов с аллергическим ринитом на фоне аллергенспецифической иммунотерапии	75
• Случаи из практики	
<i>И.А. Ларькова, В.А. Ревякина.</i> Современные возможности анти-IgE-терапии у детей с хронической спонтанной крапивницей: клинические примеры.....	85
<i>Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова, Д.Р. Есаулова.</i> Клинический случай X-связанного моззионассоциированного иммунодефицита	90
• В помощь практикующему врачу	
<i>И.В. Кукес, Е.Ю. Борзова, Н.М. Ненашева, Д.А. Сычев.</i> Витамин D при хронической спонтанной крапивнице: поиск алгоритмов для персонализированной терапии.....	95
• Хроника научной жизни	
Конгрессы, конференции, форумы	102
Отчет о Первом конгрессе по молекулярной аллергологии МАС-2020	103

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

• Editorial	5
• Reviews	
<i>E.V. Nazarova.</i> Climate change and its impact on the development of allergic diseases.....	7
<i>D.M. Levina, I.A. Korsunskiy, D.B. Munblit.</i> Oral food challenges in clinical practice: a missing element of food allergy diagnosis in Russia.....	19
<i>E.V. Smolnikov, A.O. Litovkina, K.I. Kolykhalova, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko.</i> The role of atopy patch test with aeroallergens in allergic diseases diagnostics.....	30
• Lectures	
<i>S.Yu. Petrova, S.V. Khlgatian, V.M. Berzhets, N.S. Petrova, O.V. Radikova.</i> Modern ideas about mechanisms of allergen-specific immunotherapy.....	38
<i>A.S. Dukhanin.</i> Pharmacological profile of antihistamines: focus on unwanted drug interactions.....	46
• Original Articles	
<i>E.V. Churyukina, O.P. Ukhanova, E.A. Goloshubova.</i> Aeropalynologic monitoring of air pollution in the Rostov region: the results of the 2019 season.....	57
<i>R.Ya. Meshkova, A.V. Vitshuk, S.A. Aksenova, V.V. Bitutskaya, E.V. Volkova, N.V. Kovrigina, E.V. Slabkaya.</i> Chronic spontaneous urticaria in patients over 65 years old.....	66
<i>L.Yu. Barycheva, L.V. Dushina, M.V. Golubeva, M.M. Minasyan, Yu.N. Medvedenko.</i> Dynamics of basophil reactivity in the patients with allergic rhinitis on the background of allergen-specific immunotherapy.....	75
• Clinical Case Reports	
<i>I.A. Larkova, V.A. Revyakina.</i> Modern anti-IgE therapies in children with chronic spontaneous urticaria: clinical cases.....	85
<i>T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova, D.R. Esaulova.</i> A clinical case of the X-linked moesin deficiency.....	90
• For practitioners	
<i>I.V. Kukes, E.Yu. Borzova, N.M. Nenasheva, D.A. Sychev.</i> Vitamin D and chronic spontaneous urticaria: searching for algorithms of personalized therapy.....	95
• Chronicles	
Congresses, conferences, forum	102
First molecular allergology Congress – MAC-2020	103

Дорогие читатели, уважаемые коллеги!

Подошел к концу непростой 2020 год. Пандемия COVID-19 изменила кардинально наш образ жизни, стиль работы, социальную активность и даже наши приоритеты. Но и в условиях новых преград мы не перестаем развиваться.

Пандемия серьезно ограничила возможности личного общения и обмена опытом, поэтому особую роль приобрели научные издания, позволяющие своим читателям получать самые последние данные как отечественных, так и зарубежных исследований.

Мы рады, что вы продолжаете научную работу и активно участвуете в жизни журнала, который по-прежнему остается одним из самых читаемых научных изданий в области аллергологии и клинической иммунологии. Всего несколько шагов отделяет нас от вступления в Scopus, и мы надеемся, что это лишь вопрос времени. В 2020 году была расширена редколлегия журнала, в которую теперь входят ведущие эксперты из стран постсоветского пространства и Европы, а лучшие статьи уже публикуются на двух языках и доступны большему числу читателей.

Сохраняя традиции, мы постоянно совершенствуемся, сайт журнала стал интерактивным, удобным в использовании и уже заслужил ваши положительные отзывы. Нам кажется важным, что информация теперь доступна как на русском, так и на английском языках, что расширяет палитру международных научных контактов.

Весь год традиционно журнал освещал деятельность Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Проведено немало интересных мероприятий в онлайн-режиме, которые нашли отражение на страницах издания. В 2020 году ежегодный Междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии собрал рекордное количество участников не только со всей России, но и из других стран. В 2020 году с успехом прошел Первый конгресс по молекулярной аллергологии. Благодаря онлайн-формату мероприятий в число участников вошли наши коллеги из отдаленных регионов, не имевшие возможности ранее посещать мероприятия в Москве.

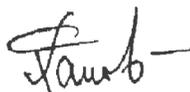
РААКИ продолжает участие в проекте двойного членства, объединяющем нас с Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии. Мы рады, что вы поддерживаете данную инициативу и участвуете в двусторонних проектах. Совместная научная деятельность абсолютно необходима для оптимизации оказания врачебной помощи пациентам с аллергопатологией и иммуноопосредованными заболеваниями.

Мы гордимся, что, несмотря на сложные времена, вы не останавливаете научную деятельность, более того, новая инфекция, печально объединившая весь мир, дает нам стимул для новых научных свершений. Мы будем рады

освещать ваши клинические и фундаментальные исследования в области новой коронавирусной инфекции и уверены, что совместными усилиями эта проблема будет решена.

Редколлегия «Российского Аллергологического Журнала» и президиум РААКИ желают вам успехов в Новом году и надеются на дальнейшее взаимодействие! Желаем вам крепкого здоровья, новых научных открытий, успехов в лечебной и преподавательской деятельности, удачи и всего самого наилучшего!

Президент РААКИ
Главный специалист
по аллергологии и иммунологии
Минздрава РФ, академик РАН



Р.М. Хаитов

Генеральный директор РААКИ
д-р мед. наук, профессор



Н.И. Ильина

Генеральный секретарь РААКИ
д-р мед. наук



Е.А. Латышева

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1386>

Изменение климата и его воздействие на развитие аллергических заболеваний

© **Е.В. Назарова**

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

Начиная с середины XX века отмечается повсеместный рост распространенности аллергопатологии, особенно в развитых странах. Большое внимание уделяется изменяющемуся климату и его влиянию на развитие аллергии, преимущественно дыхательной системы. Во многих странах интенсифицируются исследования по изучению взаимосвязи различных погодных явлений, загрязнения воздуха, температуры Земли с течением тех или иных аллергических заболеваний респираторного тракта. Разрабатываются глобальные стратегии по лечению и профилактике аллергопатологии. В данном обзоре приведены данные международных исследований, демонстрирующих отрицательное влияние на здоровье человека и развитие аллергических заболеваний дыхательной системы, в частности астмы, глобального повышения температуры Земли, загрязнения воздуха, пылевых бурь, лесных пожаров, сырости в помещениях и атмосферной плесени, гроз и наводнений.

Ключевые слова: аллергия; климат; глобальное потепление; аэроаллергены; загрязнение воздуха; пылевые бури; плесень

Для цитирования: Назарова Е.В. Изменение климата и его воздействие на развитие аллергических заболеваний // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 7–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1386>

Climate change and its impact on the development of allergic diseases

E.V. Nazarova

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

Since the middle of the twentieth century, there has been a widespread increase in the prevalence of allergic diseases, especially in developed countries. Much attention is paid to the changing climate and its influence on the development of allergies, mainly of the respiratory system. In many countries, studies are intensifying to study the relationship of various weather phenomena, air pollution, Earth temperature with the course of certain allergic diseases of the respiratory tract. Global strategies for the treatment and prevention of allergic diseases are being developed. This review provides data from international studies demonstrating the negative impact on human health and the development of allergic diseases of the respiratory system, in particular asthma: a global rise in Earth temperature, air pollution, dust storms, forest fires, dampness in rooms and atmospheric mold, thunderstorms and floods.

Keywords: allergies; climate; global warming; aeroallergens; air pollution; dust storms; mold

For citation: Nazarova EV. Climate change and its impact on the development of allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):7–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1386>

Введение

С середины двадцатого века наблюдается глобальное увеличение средней температуры на планете, преимущественно связанное с увеличением концентрации парниковых газов вследствие антропогенного воздействия. Кроме того, изменения обусловлены ко-

личеством, интенсивностью, частотой и типом осадков, а также увеличением экстремальных погодных явлений, таких как жара, засухи, грозы, наводнения, ураганы и пр. Согласно данным Росгидромета [1], на территории России в последние десятилетия потепление климата происходило быстрее и масштабнее,

Для корреспонденции

Назарова Евгения Валерьевна
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: evallergo@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>

For correspondence

Evgeniya V. Nazarova
24, Kashirskoe shosse,
Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: evallergo@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>

Статья поступила 29.08.2020 г.
Received: 29.08.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
О.М. Курбачёвой

чем в среднем по земному шару. Скорость современного роста глобальной температуры составила за последние сорок лет около 0,17 °С. Температура на территории России растет значительно быстрее – 0,45 °С за 10 лет и особенно быстро – в Арктике, где скорость роста достигает 0,8 °С за 10 лет.

Наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что в последнее время региональные изменения климата, особенно повышение температуры, уже затронули разнообразные экосистемы во многих частях света. Наблюдается быстрый рост числа жарких дней и суровых метеорологических событий по всему земному шару. Уровень моря также начал повышаться в результате таяния полярных ледников, заметным стало снижение рН морской воды вследствие влияния на океаны увеличения концентрации углекислого газа (СО₂). Эти события привели к недостатку воды в ряде регионов, что может отразиться на здоровье населения и привести к его массовой миграции. Климат влияет на местные и национальные поставки продовольствия, качество воздуха и воды, погоду, экономику и многие другие факторы, связанные с состоянием здоровья населения. Таким образом, изменение климата представляет собой огромную угрозу здоровью населения планеты и может повлиять на показатели распространенности и структуры заболеваемости в XXI веке.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), аллергопатология заняла четвертое место по распространенности среди всех заболева-

ний, что послужило поводом назвать XXI век веком аллергии [2]. Во многом такой выраженный рост заболеваемости аллергопатологией связывают с экологией и меняющимся климатом. По последним данным ВОЗ, аллергическими заболеваниями (АЗ) страдают около 35% населения планеты.

Аллергические заболевания должны рассматриваться как глобальная проблема охраны здоровья населения. Эксперты Всемирной организации аллергии (World Allergy Organization – WAO) обращают внимание на следующие факты [3].

1. Все чаще встречается поливалентная сенсибилизация, аллергия становится полиорганной; высокая заболеваемость повышает нагрузку на службы здравоохранения.

2. Согласно прогнозам, масштабы аллергии будут расширяться вследствие продолжающегося загрязнения воздуха и глобального потепления. Эти изменения в окружающей среде повлияют на содержание пыльцы, численность популяции жалящих насекомых и плесневых грибов, являющихся значимой причиной для развития аллергии.

3. Во многих странах борьба с аллергией носит вариабельный и фрагментарный характер, что приводит к ухудшению качества жизни и повышению заболеваемости и смертности, а также сопряжено со значительными финансовыми затратами.

На рисунке схематично показана связь изменения климата (глобального потепления) с распространенностью АЗ дыхательной системы.



Рисунок. Влияние изменения климата на распространенность респираторной аллергии

Загрязнение воздуха и АЗ

Урбанизация представляет собой сложный комплекс трансформаций, которые изменяют жизненную среду и поведение человека. Более высокая распространенность астмы была обнаружена в Эквадоре, в сообществах с более высоким социально-экономическим уровнем и более урбанизированным образом жизни [4]. Robinson и соавт. изучали 13–15-летних подростков, живущих в двух прибрежных регионах Перу: в Пампас-де-Сан-Хуан-де-Мирафлоресе, пригородном трущобном городе Лимы с высокой плотностью населения и интенсивным движением транспорта, и 23 деревнях с незначительной плотностью дорожного транспортного потока, расположенных за пределами города Тумбес в северной части Перу. Значительная распространенность симптомов астмы (12 против 3%), ринита (2% против 12%), экземы (12 против 0,4%), атопии (56 против 38%) и более высокие значения выдыхаемого оксида азота (eNO) наблюдались у городских подростков [5].

В другом исследовании оценивали развитие сенсibilизации у взрослых мужчин (1236 человек в возрасте от 30 до 40 лет) в зависимости от места их проживания в детстве (мегаполис, город, пригород, деревня). Результаты продемонстрировали, что самый высокий процент распространенности сенсibilизации к аэроаллергенам был у мужчин, детство которых прошло в мегаполисе [6].

Загрязнение воздуха – это изменение уровня качества и чистоты воздуха вследствие естественных и/или антропогенных выбросов химических и биологических веществ. В последние десятилетия наблюдается массовое увеличение загрязняющих выбросов в воздух в результате экономического и промышленного развития. Качество воздуха является серьезной проблемой для многих развитых и развивающихся стран, что создает проблемы и для остального мира. В настоящее время автотранспорт и промышленное загрязнение являются основными факторами, ухудшающими качество воздуха в городах промышленно развитых стран.

Вместе с тем другие источники загрязнения не следует недооценивать. Песок пустыни, морская соль, продукты, образуемые при лесных пожарах, и вулканический пепел считаются естественными загрязнителями и должны быть внесены в список твердых частиц, которые загрязняют воздух.

Наиболее распространенными компонентами загрязнения воздуха в городских районах являются NO_2 , O_3 и твердые частицы (ТЧ), преимущественно частицы дизельных выхлопов (ЧДВ).

Ряд экспериментальных и эпидемиологических исследований подтвердил негативное влияние загрязнения воздуха в городах на здоровье человека в целом и распространенность аллергических респираторных заболеваний [7–11], а прогнозы

изменчивости климата свидетельствуют об увеличении этих последствий в течение последующих десятилетий.

Это влияние может осуществляться посредством двух основных механизмов. Во-первых, поллютанты, в том числе ряд тяжелых металлов и их соединений, оказывают негативное воздействие непосредственно на слизистую органов дыхания. Это может способствовать повышению чувствительности людей к пылице растений и другим аэроаллергенам, в том числе и у тех, у кого нет предрасположенности к аллергии. Исследования озона, диоксида азота (NO_2) и ЧДВ продемонстрировали, что эти загрязнители нарушают функцию эпителия бронхов человека за счет подавления частоты биения ресничек [12–16]. В результате это может приводить к задержке очистки дыхательных путей от аллергенов и раздражителей. Кроме того, повышенная проницаемость дыхательных путей способствует к увеличению проникновения этих агентов в подслизистую оболочку, где они могут взаимодействовать с клетками гладких мышц дыхательных путей и фибробластами, а также клетками воспаления, включая тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты и нейтрофилы. Также ЧДВ потенцируют синтез IgE в слизистой дыхательных путей, что в свою очередь увеличивает сенсibilизацию к аллергенам.

Во-вторых, пыльца способна сорбировать на своей поверхности различные химические вещества из воздуха. В настоящее время известны данные о накоплении в пыльцевых зернах тяжелых металлов (свинец, цинк, медь, никель и др.), источником которых являются преимущественно промышленные предприятия и автотранспорт. В результате взаимодействия с примесями меняется химический состав пыльцы и повышаются ее аллергенные свойства, что продемонстрировано в многочисленных исследованиях.

Например, тропосферный озон образуется в результате воздействия ярких солнечных лучей и высоких температур при реакции между летучими органическими соединениями и NO_2 . Концентрации озона увеличиваются в большинстве регионов. Ожидается, что эта тенденция сохранится в течение следующих 50 лет.

Пыльца березы, подверженная воздействию высоких концентраций озона, вызывает более выраженную положительную реакцию при постановке кожных тестов, что свидетельствует об увеличении потенцирующего эффекта озона на аллергенность пыльцы [17].

Сорбированные на поверхности пыльцевых зерен загрязнители, поступающие в организм ингаляционным путем, способствуют нарушению барьеров слизистых оболочек, изменению иммунных механизмов, развитию и более тяжелому течению аллергии, увеличению распространенности аллер-

гопатологии. Поэтому для крупных мегаполисов концепция оценки риска здоровью, обусловленного присутствием в воздухе пыльцы аллергенных растений, должна включать учет влияния техногенного загрязнения окружающей среды, то есть экологический мониторинг.

Каждый год из-за выхлопных газов, главным образом NO_2 , астмой заболевают 4 миллиона детей по всему миру, то есть 11 000 человек в день. Таковы выводы исследования, опубликованного в журнале *The Lancet Planetary Health* [18].

Это первое исследование с глобальным охватом, отражающее воздействие автомобильных выхлопов на развитие астмы у детей. В нем показано, сколько новых случаев детской астмы ежегодно возникает по всему миру. Авторы констатируют, что 92% случаев заболевания астмой, связанных с содержанием в воздухе NO_2 , приходится на страны, где среднегодовые концентрации этого вещества ниже норм, установленных ВОЗ. Значит, безопасных уровней оксида азота в атмосфере не существует, и он опаснее для здоровья, чем принято считать.

Исследователи обратили внимание именно на оксид азота, потому что он считается главным поллютантом. Однако другие вещества, содержащиеся в выхлопах, тоже оказывают негативное влияние на здоровье.

Недавно проведено исследование в рамках проекта APHEKOM: «Совершенствование знаний и коммуникации для обеспечения принятия решений в отношении загрязнения воздуха и охраны здоровья в Европе» (www.aphekom.org). В этом исследовании определено число случаев детской астмы, вызванной проживанием вблизи крупных автомагистралей с повышенной загруженностью, и обострений астмы, связанных с уровнем загрязнения городского воздуха, в 10 европейских городах [19]. Сделано заключение о том, что загрязнение воздуха увеличивает риск появления астмы, ее обострений, госпитализаций и пропусков занятий в школе из-за обострений астмы. Загрязнение воздуха вдоль оживленных автомагистралей ответственно за большую долю дебюта и обострения хронических заболеваний в европейских городах.

Увеличение средней температуры Земли и аллергопатология

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что многие виды животных отреагировали на увеличение средней температуры на Земле [20–24]. Тридцатилетнее наблюдение в сети Международного фенологического сада показало, что весенний климатический период удлинился на шесть дней, и самый высокий уровень фенологических изменений наблюдается в странах Западной Европы и Балтии [25].

Продолжительность сезона пыления также удлинилась, особенно летом и в конце цветения растений. Более того, существуют некоторые доказательства значительно более сильной аллергенности пыльцы деревьев, растущих при повышенных температурах.

Недавний анализ данных пыльцы континентального масштаба продемонстрировал тенденцию увеличения годового количества пыльцы для многих стран Европы. Эта тенденция была более выражена в городских, а не в сельских районах. Изменение климата может способствовать этим изменениям, причем предполагается, что антропогенный рост уровня CO_2 в атмосфере может оказывать большее влияние, чем повышение температуры [26].

Сложные отношения между погодой, климатом и концентрацией пыльцы в атмосфере играют ключевую роль в формировании уровня аллергенов. Чтобы уменьшить воздействие пыльцы и улучшить меры, перечисленные ранее, крайне важно обеспечить пациентов надежным аэробиологическим прогнозом.

Грозы и эпидемии аллергической астмы

Существуют доказательства того, что во время сезона цветения растений, продуцирующих аллергенную пыльцу, грозы оказывают влияние на частоту обострений аллергической астмы у пациентов, страдающих аллергией на пыльцу [27]. Пыльцевые зерна могут подниматься во время грозы над уровнем земли, где под воздействием влажности и электромагнитной активности происходит фрагментация пыльцы ($<5 \mu$), что называют «осмотическим шоком». Такие маленькие частицы генерируют атмосферные биологические аэрозоли, несущие большое количество аллергена, проникают глубоко в дистальные дыхательные пути [27, 28] и могут вызывать тяжелые астматические обострения у пациентов с аллергией на пыльцу [29–39]. Грозы способны вызывать приступы тяжелой астмы и в некоторых условиях могут стать причиной эпидемий обострений астмы, требующих неотложной медицинской помощи и госпитализации [40]. Увеличение частоты гроз в некоторых географических районах, вызванное изменением климата, потенциально может повысить значимость гроз как причины обострения астмы [41–45].

Есть описания вспышек обострения астмы, связанных с грозой, в разных городах, таких как Бирмингем (Великобритания) [29], Лондон (Великобритания) [33, 36], Мельбурн (Австралия) [30], Вагга-Вагга (Австралия) [39] и Неаполь (Италия) [41], но есть сообщения о возникновении подобных случаев и в других городах [42, 43].

Одно из первых наблюдений о грозах и вспышке обострений астмы предоставлено Раске и Ayres [28] в больнице Ист Бирмингем в Бирмингеме 6 и 7 июля

1983 г. Авторы описывают поразительный рост числа больных астмой, поступающих в отделение неотложной помощи в период грозы. В течение 36 ч в отделении неотложной помощи проходили лечение 26 пациентов с астмой по сравнению со средним показателем два или три случая в день в период без гроз.

Еще одна вспышка астмы произошла в Лондоне. Она совпала с сильной грозой 24 июня 1994 г., когда наблюдалось значительное увеличение количества обращений пациентов с астмой в отделения неотложной помощи в Лондоне и на юго-западе Англии (Великобритания). Некоторые из пациентов ранее имели только сезонный ринит и не страдали астмой [33, 36]. Эпидемия наступила 24 июня 1994 г.: 640 пациентов с астмой или другими заболеваниями дыхательных путей обратились в отделения неотложной помощи за 30 ч, что почти в 10 раз больше ожидаемого посещения в обычные дни. Более половины (365) пациентов были в возрасте от 21 года до 40 лет, анамнез поллиноза был зарегистрирован у 403 пациентов; у 283 пациентов это был первый приступ астмы. Всего были госпитализированы 104 пациента (в том числе 5 в отделение интенсивной терапии) [33]. Более того, не все пострадавшие пациенты посещали больницу, и эта эпидемия была самой яркой из когда-либо зарегистрированных. Другие вспышки астмы во время гроз были описаны в Мельбурне (Австралия) [30], где две большие вспышки астмы совпали с грозами. Эти события также сопровождались значительным увеличением обращений в больницы или посещениями врачей общей практики по поводу астмы.

Связанная с грозой астма — яркий пример аллергенного потенциала пылевых и грибковых антигенов. Субъектам, страдающим аллергией на пыльцу, следует сообщить о возможном риске приступа астмы и возможном рецидиве в начале грозы во время сезона палинации. Пациентам с высокой степенью аллергии на пыльцу лучше оставаться в помещении с закрытыми окнами, если приближается гроза.

Пылевые бури

Пылевая или песчаная буря — метеорологическое явление, распространенное в засушливых и полузасушливых регионах. Песчаная буря возникает, когда сильные порывы ветра поднимают рыхлый песок и грязь с сухой поверхности. Иногда частицы песка (<100 мкм) могут оставаться в воздухе в течение нескольких дней и переноситься на сотни миль. Примером могут быть события, случившиеся в марте 2018 г., когда пыльная буря из Африки окрасила небо над греческим островом Крит в оранжевые и красные цвета. Видимость снизилась до нескольких сотен метров. Африканская пыль дошла и до Краснодарского края: желтый снег

выпал в Красной Поляне, на Домбае и Архызе, а в Краснодаре прошел красный дождь. Это событие получило громкую огласку в средствах массовой информации.

Выделяют девять регионов, которые вносят вклад в общее глобальное производство пыли пустыни: Северная Африка (Сахара), Южная Африка, Аравийский полуостров, Центральная Азия, Западный Китай, Восточный Китай, Северная Америка, Южная Америка и Австралия [46].

Smith и соавт. подсчитали, что 25–33% мирового бремени болезней являются результатом воздействия факторов окружающей среды [47], включая острые респираторные инфекции. Довольно много данных о влиянии ТЧ антропогенного происхождения, например, генерируемых двигателями внутреннего сгорания [48]. Тем не менее не так много работ по воздействию естественно генерируемых ТЧ (например, возникающих в результате пылевых бурь).

Отрицательное влияние пылевых бурь на дыхательную систему связывают с большим количеством факторов. Размер ТЧ является одним из них. Образцы, взятые в Саудовской Аравии, содержали частицы размером от менее 2 до 20 мкм, более 85% частиц были размером менее 10 мкм в диаметре. Частицы размером менее 2,5 мкм могут проникать в дистальные отделы легких. Несмотря на то что обычно эти частицы пыли маленькие и нерастворимые, они несут на своей поверхности или в матрице различные растворимые загрязняющие вещества. Гистологическое обнаружение частиц песка на Ближнем Востоке в легких грызунов через 6 мес после однократного воздействия позволяет допустить, что многократное воздействие может привести к значительным повреждениям в легких и высокому уровню биологических и металлических примесей [49]. За время одной пыльной бури, относящейся к тем, которые имеют среднюю продолжительность 10 ч, незащищенный человек может вдохнуть до 5,4 мг пыли [50]. Хотя крупные частицы считают менее токсичными, чем мелкие, они оказывают более сильное влияние на индукцию медиаторов воспаления, характерных для приступов астмы или других респираторных расстройств [51].

В зависимости от их происхождения, эти частицы различаются по своему составу. Пыль пустыни Сахары, например, в основном состоит из глинистых минералов, кварца, кальция и карбоната магния, а частицы антропогенного происхождения в основном состоят из углеродсодержащих частиц, сульфатов и нитратов. Тем не менее пыль бури, возникшей в районе Золотого Берега в Австралии, содержала в большей степени мелкие частицы с высоким содержанием алюминия, железа и марганца, которые являются обычными почвенными минералами в Австралии [52].

Алюминий, железо и магний также часто встречались в образцах пыли, собранных в Кувейте. Магний и алюминий являются раздражителями слизистой оболочки в проксимальных дыхательных путях [53].

Более 200 культивируемых прокариот обнаружены в пустынных почвах по всему Ближнему Востоку, включая дифтероиды, бета-гемолитические бациллы и виды *Bacillus*. Lyles и соавт. идентифицировали более 147 бактериальных изолятов и 27 грибковых изолятов из кувейтской и иракской пыли [54]. Обнаружено, что песчаная буря, собранная в Эр-Рияде, содержит 869 КОЕ (колониеобразующих единиц) грибов и 1892 КОЕ бактерий на грамм пыли. Если сравнивать количество колоний в обычной пыли и во время песчаных бурь, то количество грибов увеличивается на 40%, а количество бактерий – на 100%. Наиболее часто выделяемыми бактериями были виды *Actinomyces*, *Bacillus*, *Pseudomonas* и некоторые коагулазоотрицательные стафилококки. Наиболее распространенные грибковые изоляты принадлежали к видам *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Penicillium*, *Ulocladium* и *Alternaria* [55]. Кроме того, вирусы и споры грибов являются обычными компонентами ближневосточной пыли. Недавно получены данные о том, что вирус гриппа А может оставаться в окружающей среде в воздухе и во время пыльных бурь переноситься на большие расстояния [55]. Кроме того, исследования, выполненные на культуре клеток *in vitro*, показали, что песчаная пыль усиливает секрецию цитокинов, вызванную вирусом, и репликацию вируса в эпителиальных клетках носа человека [56].

Выработка стратегии предотвращения и смягчения последствий песчаных бурь крайне важна для снижения их вредного воздействия на население и уязвимые группы, включая пациентов, страдающих астмой.

Плесень, влажность, сырость

Существует совокупность доказательств, демонстрирующих последовательную связь между домашней сыростью, респираторными симптомами и астмой [57]. Внутренняя сырость может не только усугубить ранее существовавшие респираторные заболевания, но и вызвать новые симптомы вплоть до астмы [58]. Это также может увеличить риск респираторных инфекций [59], депрессии [60] и таким образом риск обострений астмы [61, 62].

Изменение климата, его влияние на погоду (то есть штормы, сильные дожди) и последующее повышение уровня моря, увеличение частоты и продолжительности наводнений в дальнейшем, вероятно, приведет к широкому распространению сырости в жилых помещениях, особенно в подверженных наводнениям районах, таких как долины рек и при-

брежные районы. Кроме того, высокие затраты на энергообеспечение могут помешать необходимому отоплению зимой во многих домах, что приведет к увеличению опасности образования конденсата и сырости в помещении.

Воздействие сырости в помещениях на здоровье, связь между влажностью в домах и респираторными симптомами и астмой установлены во многих исследованиях, проведенных в различных географических регионах [57, 58]. Исследования продемонстрировали отрицательное влияние повышенной влажности жилых помещений на здоровье младенцев [63], детей [64] и взрослых [65], и имеются доказательства связи таких неблагоприятных воздействий с выраженностью клинической симптоматики [66]. Fisk и соавт. пришли к выводу, что «влажность в зданиях и плесень связаны примерно с 30–50% увеличения различных респираторных и связанных с астмой симптомов» [67]. Недавний формальный метаанализ, включавший исследования, опубликованные с 1980 по 2010 г., показал, что видимая плесень была связана с астмой (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,28–1,72), хрипами (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,48–1,90) и аллергическим ринитом (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,28–1,51) [68]. Особый интерес представляет работа Kerckhag и соавт., которые провели исследование по влиянию устранения контакта с повышенной влажностью и плесенью на выраженность клинических проявлений заболевания у детей, имеющих выраженную симптоматику астмы [69]. Удаление источников сырости и плесени вызвало значительное и статистически значимое снижение частоты обострений астмы. Кроме того, эти эффективные элиминирующие процедуры привели через 6–12 мес к снижению на 90% (по сравнению с группой контроля) числа обращений за неотложной медицинской помощью.

Как уже описано выше, частота опасных явлений, в том числе наводнений, растет на территории России. В связи с этим растет и количество жилья с повышенной сыростью. Таким образом, следует ожидать и увеличения числа пациентов с грибковой сенсibilизацией в этих регионах.

Убедительно показано, что воздействие спор грибов *Alternaria* и *Cladosporium* на открытом воздухе приводит к обострениям астмы и сенсibilизации к этим аллергенам. В частности, несколько исследований у детей и взрослых показали, что увеличение количества спор в атмосфере связано со значительным увеличением числа больных с симптомами астмы и экстренных обращений за неотложной медицинской помощью [70, 71]. Существует также доказательство того, что увеличение концентрации спор плесени может играть роль при «грозовой» астме, что характеризовалось резким увеличением числа обращений пациентов, страдающих астмой,

в больницы после гроз. В частности, канадское исследование показало, что количество спор грибов удвоилось, а число случаев неотложной помощи при астме у детей возросло более чем на 15% за сутки во время гроз, в то время как концентрация пыльцы и других загрязнителей воздуха осталась неизменной [72]. Эти исследования показывают, что помимо плесени жилых помещений атмосферная плесень также может быть фактором риска развития обострений астмы.

Corden и Millington оценивали за период с 1970 по 1998 г. концентрацию спор *Alternaria* в Дерби (Великобритания) и показали, что концентрация спор нарастает с увеличением локальной температуры [73]. Аналогичная связь обнаружена с более ранним началом и увеличением продолжительности сезона спор. Другие исследования показывают, что *Alternaria alternata*, выращенная при повышенных уровнях CO₂, производит почти в три раза больше спор и более чем в два раза больше мажорного белка [74]. Эти исследования доказывают, что изменение климата может повлиять на концентрацию спор грибов в атмосфере и на начало и продолжительность сезонов спорообразования, а также аллергенность спор, что потенциально увеличивает риск развития аллергии и астмы.

Лесные пожары и астма

Лесные пожары широко распространены во всем мире, и есть свидетельства того, что их распространенность растет. Причины пожаров могут быть случайными или преднамеренными. Большинство исследований показывает, что возникновение лесных пожаров в значительной степени определяется частотой эпизодов засухи и жары. Климатологи считают, что изменение климата увеличит частоту пожаров, связанных с засухой, так как ожидается, что тепловые волны будут увеличиваться по частоте и интенсивности [75].

За последние 5 лет серьезные лесные пожары в Чили [76], Австралии [77] и Калифорнии [78] напомнили мировому сообществу о разрушительных последствиях, к которым могут привести неконтролируемые пожары. В Европе насчитывается в среднем 70 000 лесных пожаров ежегодно. Это особенность стран с более теплым климатом, таких как Португалия, Греция и Франция, в частности остров Корсика.

Помимо явного ожога и других физических травм, вызванных лесными пожарами, есть и другие, менее очевидные последствия для здоровья.

В Великобритании проведено исследование [79], в рамках которого сопоставили и рассмотрели фактические данные о воздействии на здоровье человека лесного пожара. Воздействие на дыхательную систему среди широкого спектра нарушений было

показано как наиболее важное в долгосрочной перспективе. Результаты последующего исследования, посвященного оценке глобальной смертности, связанной с вдыханием дыма от пожаров, опубликованы в 2012 г. [80]. Эти и другие исследования подчеркивали важность проблем патологии органов дыхания, связанных с лесными пожарами.

Во многих исследованиях показано, что вдыхание продуктов сгорания от лесных пожаров привело к обострению ряда респираторных заболеваний и астмы в частности. Учитывая нынешний глобальный рост распространения лесных пожаров и уничтожения лесов преднамеренным их сжиганием, все медицинские работники, особенно врачи общей практики, пульмонологи и врачи скорой помощи, должны знать связанные с пожарами риски нанесения вреда здоровью, а также способы раннего распознавания возникающих при этом патологий и их лечения. Необходимы дополнительные исследования для оценки долгосрочных последствий для здоровья от воздействия лесных пожаров.

Заключение

Тенденция роста распространенности аллергопатологии наблюдается с 60-х годов XX века. Во всем мире интенсифицируются исследования по изучению влияния факторов окружающей среды в условиях меняющегося климата на распространенность АЗ.

В России исследования, посвященные изучению влияния климата и экологии на развитие, течение и прогноз АЗ, малочисленны, разрозненны, касаются лишь отдельных сторон аллергопатологии (либо эпидемиологии, либо спектра аллергенов, либо лечебных мероприятий и т. п.) в некоторых регионах.

Изменение климата влияет на все группы населения, но основную опасность оно представляет для детей, а также лиц с аллергическими и сопутствующими заболеваниями. Социально-экономическое бремя АЗ будет нарастать и в дальнейшем во всем мире.

Все вышперечисленное требует комплексного подхода к данной проблеме и создания глобальной стратегии по лечению и профилактике АЗ, которая будет включать широкомасштабные эпидемиологические исследования (аналитическую эпидемиологию), экологический и пылевой мониторинг, разработку и усовершенствование аллергенспецифической иммунотерапии. Это должно осуществляться с учетом потребностей региона, включать повышение осведомленности медицинских работников различных специальностей, оказывающих первичную и вторичную медицинскую помощь, популяризацию знаний среди населения об АЗ и их профилактике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад об особенностях климата на территории Российской Федерации за 2016 год. М.: Росгидромет, 2017. 70 с.
2. World Health Organization (WHO) [доступ от 25.01.2012]. Доступно по: <https://www.who.int/ru>
3. World Allergy Organization (WAO), White Book on Allergy [доступ от 25.01.2012]. Доступно по: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>
4. *Rodriguez A., Vaca M., Oviedo G., et al.* Urbanisation is associated with prevalence of childhood asthma in diverse, small rural communities in Ecuador // *Thorax*. 2011. Vol. 66. N 12. P. 1043–1050. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200225
5. *Robinson C.L., Baumann L.M., Romero K., et al.* Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting // *Thorax*. 2011. Vol. 66. N 12. P. 1051–1057. doi: 10.1136/thx.2011.158956
6. *Elholm G., Linneberg A., Husemoen L., et al.* The Danish urban-rural gradient of allergic sensitization and disease in adults // *Clin Exp Allergy*. 2016. Vol. 46. N 1. P. 103–111. doi: 10.1111/cea.12583
7. *Ayres J.G., Forberg B., Annesi-Maesano I., et al.* Climate change and respiratory disease. European Respiratory Society position paper on behalf of the Environment & Human Health Committee // *Eur Respir J*. 2009. Vol. 34. N 2. P. 295–302. doi: 10.1183/09031936.00003409
8. *D'AG E.* Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32. N 10. P. 1391–1393. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01519.x
9. *D'Amato G., Liccardi G.* Allergenic pollen and urban air pollution in the Mediterranean area // *Allergy Clin Immunol Int*. 2003. Vol. 15. N 2. P. 73–78. doi: 10.1027/0838-1925.15.2.73
10. *D'Amato G.* Outdoor air pollution in urban areas and allergic respiratory diseases // *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999. Vol. 54. N 6. P. 470–474.
11. *D'Amato G., Cecchi L.* Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38. N 8. P. 1264–1274. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03033.x
12. *Devalia J.L., Bayram H., Rusznak C., et al.* Mechanisms of pollution-induced airways disease – in vitro studies in the upper and lower airways // *Allergy*. 1997. Vol. 52. N Suppl 38. P. 45–51. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb04870.x
13. *Bayram H., Devalia J.L., Sapsford R.J., et al.* The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998. Vol. 18. N 3. P. 441–448. doi: 10.1165/ajrcmb.18.3.2882
14. *Bayram H., Devalia J.L., Khair O.A., et al.* Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. Vol. 102. N 5. P. 771–782. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70017-x
15. *Bayram H., Devalia J.L., Khair O.A., et al.* Effect of loratadine on nitrogen dioxide (NO₂)-induced changes in electrical resistance and release of inflammatory mediators from cultured human bronchial epithelial cells // *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 104. N 1. P. 93–99. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70119-3
16. *Bayram H., Rusznak C., Khair O.A., et al.* Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32. N 9. P. 1285–1292. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01435.x
17. *Beck I., Jochner S., Gilles S., et al.* High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen // *PLoS One*. 2013. Vol. 20. N 11. P. 8–e80147. doi: 10.1371/journal.pone.0080147
18. *Achakulwisut P., Brauer M., Hystad P., Anenberg S.* Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution: estimates from global datasets // *Lancet Planetary Health*. 2019. Vol. 3. N 4. P. e166–e178. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30046-4
19. *Perez L., Declercq C., Iñiguez C., et al.* Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network) // *Eur Respir J*. 2013. Vol. 42. N 3. P. 594–605. doi: 10.1183/09031936.00031112
20. *D'Amato G., Cecchi L., Bonini S., et al.* Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // *Allergy*. 2007. Vol. 62. N 9. P. 976–990. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x
21. *Cecchi L., Torrigiani Malaspina T., Albertini R., et al.* The contribution of long-distance transport to the presence of Ambrosia pollen in central northern Italy // *Aerobiologia*. 2007. Vol. 23. N 1. P. 145–151.
22. *Frenquelli G.* Interactions between climatic changes and allergenic plants // *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002. Vol. 57. N 1. P. 141–143.
23. *Teranishi H., Katoh T., Kenda K., Hayashi S.* Global warming and the earlier start of the Japanese-cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen season in Toyama, Japan // *Aerobiologia*. 2006. Vol. 22. N 1. P. 91–95.
24. *Beggs P.J.* Impacts of climate change on aeroallergens: past and future // *Clin Exp Allergy*. 2004. Vol. 34. N 10. P. 1507–1513. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02061.x
25. *Cecchi L., D'Amato G., Ayers J.G., et al.* Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology // *Allergy*. 2010. Vol. 65. N 9. P. 1073–1081. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02423.x
26. *Ziello C., Sparks T.H., Estrella N., et al.* Changes to airborne pollen counts across Europe // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 4. P. e34076. doi: 10.1371/journal.pone.0034076
27. *Knox R.B.* Grass pollen, thunderstorms and asthma // *Clin Exp Allergy*. 1993. Vol. 23. N 1. P. 354–356. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00339.x
28. *Packe G.E., Ayres J.G.* Asthma outbreak during a thunderstorm // *Lancet*. 1985. Vol. 2. N 8448. P. 199–204. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91510-7
29. *Bellomo R., Gigliotti P., Treloar A., et al.* Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in Melbourne. The possible role of rye grass pollen // *Med J Aust*. 1992. Vol. 156. N 12. P. 834–837.
30. *Murray V., Venables K., Laing-Morton T., et al.* Epidemic of asthma possibly related to thunderstorms // *BMJ*. 1994. Vol. 309. N 6947. P. 131–132. doi: 10.1136/bmj.309.6947.131c
31. *Wallis D.N., Davidson A.C., Welch J.* Clinical and immunological characteristics of patients with thunderstorm asthma // *Eur Respir J*. 1995. Vol. 8 Suppl. P. 500.
32. *Davidson A.C., Emberlin J., Cook A.D., Venables K.M.* Thames region accident and emergency trainees association. A major outbreak of asthma associated with a thunderstorm // *BMJ*. 1996. Vol. 312. N 7031. P. 601–604. doi: 10.1136/bmj.312.7031.601
33. *Celenza A., Fothergill J., Kupek E., Shaw R.J.* Thunderstorm associated asthma: a detailed analysis of environmental factors // *BMJ*. 1996. Vol. 312. N 7031. P. 604–607. doi: 10.1136/bmj.312.7031.604
34. *Bauman A.* Asthma associated with thunderstorm // *BMJ*. 1996. Vol. 312. N 7031. P. 590–591. doi: 10.1136/bmj.312.7031.590
35. *Venables K.M., Allitt U., Collier C.G., et al.* Thunderstorm-related asthma – epidemic of 24/25 June 1994 // *Clin Exp Allergy*. 1997. Vol. 27. N 7. P. 725–736.
36. *Newson R., Strachan D., Archibald E., et al.* Effect of thunderstorms and airborne grass pollen on the incidence of acute asthma in England, 1990–1994 // *Thorax*. 1997. Vol. 52. N 8. P. 680–685. doi: 10.1136/thx.52.8.680

37. Antò J.M., Sunyer J. Thunderstorms: a risk factor for asthma attacks // *Thorax*. 1997. Vol. 52. N 8. P. 669–670. doi: 10.1136/thx.52.8.669
38. Newson R., Strachan D., Archibald E., et al. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987–1994 // *Eur Resp J*. 1998. Vol. 11. N 3. P. 694–701.
39. Girgis S.T., Marks G.B., Downs S.H., et al. Thunderstorm-associated asthma in an inland town in southeastern Australia. Who is at risk? // *Eur Resp J*. 2000. Vol. 16. N 1. P. 3–8. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16a02.x
40. Marks G.B., Colquhoun J.R., Girgis S.T., et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer // *Thorax*. 2001. Vol. 56. N 6. P. 468–471. doi: 10.1136/thorax.56.6.468
41. D'Amato G., Liccardi G., Gilder J.A., et al. Thunderstorm-associated asthma in pollinosis patients // *BMJ*. 1994. Vol. 309. N 1. P. 131.
42. Wardman A.E., Stefani D., MacDonald J.C. Thunderstorm-associated asthma or shortness of breath epidemic: a Canadian case report // *Can Respir J*. 2002. Vol. 9. N 4. P. 267–270. doi: 10.1155/2002/728257
43. Rosas I., McCartney H.A., Payne R.W., et al. Analysis of the relationship between environmental factors (aeroallergens, air pollution and weather) and asthma emergency admissions to a hospital Mexico City // *Allergy*. 1998. Vol. 53. N 4. P. 394–401. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03911.x
44. D'Amato G., Spielsma F.T., Liccardi G., et al. Pollen-related allergy in Europe // *Allergy*. 1998. Vol. 53. N 6. P. 567–578. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03932.x
45. D'Amato G., Rottem M., Dahl R., et al. Annesi-maesano and the WAO special committee on climate change and allergy. Climate change, migration and allergic respiratory diseases: an update for the allergist // *World Allergy Organ J*. 2011. Vol. 4. N 7. P. 120–125. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182260a57
46. Tanaka T.Y., Chiba M. A numerical study of the contributions of dust source regions to the global dust budget // *Glob Planet Chang*. 2006. Vol. 52. N 1. P. 88–104.
47. Smith K.R., Corvalán C.F., Kjellström T. How much global ill health is attributable to environmental factors? // *Epidemiology*. 1999. Vol. 10. N 5. P. 573–584.
48. Romieu I., Samet J.M., Smith K.R., Bruce N. Outdoor air pollution and acute respiratory infections among children in developing countries // *J Occ Environ Med*. 2002. Vol. 44. N 7. P. 640–649. doi: 10.1097/00043764-200207000-00010
49. Wilfong E.R., Lyles M., Rietcheck R.L., et al. The acute and long-term effects of Middle East sand particles on the rat airway following a single intratracheal instillation // *J Toxicol Environ Health A*. 2011. Vol. 74. N 20. P. 1351–1365. doi: 10.1080/15287394.2010.516239
50. Englebrecht J.P., McDonald E.V., Gillies J.A., et al. Characterizing mineral dusts and other aerosols from the Middle East – Part 2: Grab samples and re-suspensions // *Inhal Toxicol*. 2009. Vol. 21. N 4. P. 327–336. doi: 10.1080/08958370802464299
51. Baldasano J.M., Valera E., Jimenez P. Air quality data from large cities // *Sci Total Environ*. 2003. Vol. 307. N 1–3. P. 141–165. doi: 10.1016/S0048-9697(02)00537-5
52. Gunawardena J., Ziyath A.M., Bostrom T.E., et al. Characterisation of atmospheric deposited particles during a dust storm in urban areas of Eastern Australia // *Sci Total Environ*. 2013. Vol. 461–462. P. 72–80. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.04.080
53. Al-Hurban A.E., Al-Ostad A.N. Textural characteristics of dust fallout and potential effects on public health in Kuwait City and suburbs during March 2006 – February 2007 // *Environ Earth Sci*. 2010. Vol. 60. N 1. P. 169–181.
54. Lyles M.B. Medical geology: Dust exposure and potential health risks in the Middle East. In: Ragaini R., editor. International Seminar on Nuclear War and Planetary Emergencies – 42nd Session. P. 497–502. doi: 10.1142/9789814327503_0045
55. Chen P.S., Tsai F.T., Lin C.K., et al. Ambient influenza and avian influenza virus during dust storm days and background days // *Environ Health Perspect*. 2010. Vol. 118. N 9. P. 1211–1216. doi: 10.1289/ehp.0901782
56. Yeo N.K., Hwang Y.J., Kim S.T., et al. Asian sand dust enhances rhinovirus-induced cytokine secretion and viral replication in human nasal epithelial cells // *Inhal Toxicol*. 2010. Vol. 22. N 12. P. 1038–1045. doi: 10.3109/08958378.2010.516282
57. Institute of Medicine (US) Committee on Damp Indoor Spaces and Health. Damp indoor spaces and health. Washington, DC: The National Academies Press, 2004.
58. Mendell M.J., Mirer A.G., Cheung K., et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence // *Environ Health Perspect*. 2011. Vol. 119. N 6. P. 748–756. doi: 10.1289/ehp.1002410
59. Fisk W.J., Eliseeva E.A., Mendell M.J. Association of residential dampness and mold with respiratory tract infections and bronchitis: a meta-analysis // *Environ Health*. 2010. Vol. 9. P. 72. doi: 10.1186/1476-069X-9-72
60. Shenassa E.D., Daskalakis C., Liebhaber A., et al. Dampness and mold in the home and depression: an examination of mold-related illness and perceived control of one's home as possible depression pathways // *Am J Public Health*. 2007. Vol. 97. N 10. P. 1893–1899. doi: 10.2105/AJPH.2006.093773
61. Atkinson T.P. Is asthma an infectious disease? New evidence // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13. N 6. P. 702–709. doi: 10.1007/s11882-013-0390-8
62. Douwes J., Brooks C., Pearce N. Asthma nervosa: old concept, new insights // *Eur Resp J*. 2011. Vol. 37. N 5. P. 986–990. doi: 10.1183/09031936.00018511
63. Nafstad P., Oie L., Mehl R., et al. Residential dampness problems and symptoms and signs of bronchial obstruction in young Norwegian children // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol. 157. N 2. P. 410–414. doi: 10.1164/ajrccm.157.2.9706033
64. Andriessen J.W., Brunekreef B., Roemer W. Home dampness and respiratory health status in European children // *Clin Exp Allergy*. 1998. Vol. 28. N 10. P. 1191–1200.
65. Zock J.P., Jarvis D., Luczynska C., et al. European community respiratory health survey. Housing characteristics, reported mold exposure, and asthma in the European community respiratory health survey // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 110. N 2. P. 285–292. doi: 10.1067/mai.2002.126383
66. Engvall K., Norrby C., Norback D. Asthma symptoms in relation to building dampness and odour in older multifamily houses in Stockholm // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001. Vol. 5. N 5. P. 468–477.
67. Fisk W.J., Lei-Gomez Q., Mendell M.J. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes // *Indoor Air*. 2007. Vol. 17. N 4. P. 284–296. doi: 10.1111/j.1600-0668.2007.00475.x
68. Tischer C.G., Hohmann C., Thiering E., et al. ENRIECO consortium. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative // *Allergy*. 2011. Vol. 66. N 12. P. 1570–1579. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02712.x
69. Kercsmar C.M., Dearborn D.G., Schluchter M., et al. Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources // *Environ Health Perspect*. 2006. Vol. 114. N 10. P. 1574–1580. doi: 10.1289/ehp.8742
70. Dales R.E., Cakmak S., Burnett R.T., et al. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Vol. 162. N 6. P. 2087–2090. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2001020
71. Aggarwal A.N., Chakrabarti A. Does climate mould the influence of mold on asthma? // *Lung India*. 2013. Vol. 30. N 4. P. 273–276. doi: 10.4103/0970-2113.120594

72. Dales R.E., Cakmak S., Judek S., et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma // *Chest*. 2003. Vol. 123. N 3. P. 745–750. doi: 10.1378/chest.123.3.745
 73. Corden J.M., Millington W.M. The long-term trends and seasonal variation of the aeroallergen *Alternaria* in Derby, UK // *Aerobiologia*. 2001. Vol. 17. N 1. P. 127–136.
 74. Wolf J., O'Neill N.R., Rogers C.A., et al. Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production // *Environ Health Perspect*. 2010. Vol. 118. N 9. P. 1223–1238. doi: 10.1289/ehp.0901867
 75. World Health Organization and World Meteorological Organization. Atlas of Climate Change and Health. 2012 [доступ от 25.01.2012]. Доступно по: <http://www.who.int/global-change/publications/atlas/report/en/>
 76. BBC News – In Pictures. Chile battles wildfires. 2012 [доступ от 25.01.2012]. Доступно по: www.bbc.co.uk/news/world-latin-america-16406681
 77. News BBC. Australia fires leave trail of devastation near Perth. 2011 [доступ от 25.01.2012]. Доступно по: <http://www.bbc.com/news/world-asia-pacific-12378717>
 78. Californian Department of Forestry and Fire Protection [доступ от 25.01.2012]. Доступно по: <http://www.fire.ca.gov/index.php>
 79. Finlay S.E., Moffat A., Gazzard R., et al. Health impacts of wildfires // *PLoS Curr*. 2012. Vol. 4. P. e4f959951cce2c. doi: 10.1371/4f959951cce2c
 80. Johnston F.H., Henderson S.B., Chen Y., et al. Estimated global mortality attributable to smoke from landscape fires // *Environ Health Perspect*. 2012. Vol. 120. N 5. P. 695–701. doi: 10.1289/ehp.1104422
- REFERENCES
1. *Report on the peculiarities of the climate in the territory of the Russian Federation for 2016*. Moscow: Rosgidromet; 2017. 70 p. (In Russ.).
 2. World Health Organization (WHO) [cited 2012 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/ru>
 3. World Allergy Organization (WAO), White Book on Allergy [cited 2012 Jan 25]. Available from: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>
 4. Rodriguez A, Vaca M, Oviedo G, et al. Urbanisation is associated with prevalence of childhood asthma in diverse, small rural communities in Ecuador. *Thorax*. 2011;66(12):1043–1050. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200225
 5. Robinson CL, Baumann LM, Romero K, et al. Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. *Thorax*. 2011;66(12):1051–1057. doi: 10.1136/thx.2011.158956
 6. Elholm G, Linneberg A, Husemoen L, et al. The Danish urban-rural gradient of allergic sensitization and disease in adults. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):103–111. doi: 10.1111/cea.12583
 7. Ayres JG, Forberg B, Annesi-Maesano I, et al. Climate change and respiratory disease. European Respiratory Society position paper on behalf of the Environment & Human Health Committee. *Eur Respir J*. 2009;34(2):295–302. doi: 10.1183/09031936.00003409
 8. D'AG E. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(10):1391–1393. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01519.x
 9. D'Amato G, Liccardi G. Allergenic pollen and urban air pollution in the Mediterranean area. *Allergy Clin Immunol Int*. 2003;15(2):73–78. doi: 10.1027/0838-1925.15.2.73
 10. D'Amato G. Outdoor air pollution in urban areas and allergic respiratory diseases. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999;54(6):470–474.
 11. D'Amato G, Cecchi L. Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(8):1264–1274. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03033.x
 12. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, et al. Mechanisms of pollution-induced airways disease – in vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy*. 1997;52 Suppl 38:45–51. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb04870.x
 13. Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, et al. The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;18(3):441–448. doi: 10.1165/ajrcmb.18.3.2882
 14. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(5):771–782. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70017-x
 15. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al. Effect of loratadine on nitrogen dioxide (NO₂)-induced changes in electrical resistance and release of inflammatory mediators from cultured human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):93–99. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70119-3
 16. Bayram H, Rusznak C, Khair OA, et al. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(9):1285–1292. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01435.x
 17. Beck I, Jochner S, Gilles S, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS One*. 2013;20(11):8–e80147. doi: 10.1371/journal.pone.0080147
 18. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, Anenberg S. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO_x pollution: estimates from global datasets. *Lancet Planetary Health*. 2019;3(4):e166–e178. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30046-4
 19. Perez L, Declercq C, Iñiguez C, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J*. 2013;42(3):594–605. doi: 10.1183/09031936.00031112
 20. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007;62(9):976–990. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x
 21. Cecchi L, Torrigiani Malaspina T, Albertini R, et al. The contribution of long-distance transport to the presence of Ambrosia pollen in central northern Italy. *Aerobiologia*. 2007;23(1):145–151.
 22. Frenguelli G. Interactions between climatic changes and allergenic plants. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002;57(2):141–143.
 23. Teranishi H, Katoh T, Kenda K, Hayashi S. Global warming and the earlier start of the Japanese-cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen season in Toyama, Japan. *Aerobiologia*. 2006;22(1):91–95.
 24. Beggs PJ. Impacts of climate change on aeroallergens: past and future. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1507–1513. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02061.x
 25. Cecchi L, D'Amato G, Ayers JG, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy*. 2010;65(9):1073–1081. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02423.x
 26. Ziello C, Sparks TH, Estrella N, et al. Changes to airborne pollen counts across Europe. *PLoS One*. 2012;7(4):e34076. doi: 10.1371/journal.pone.0034076
 27. Knox RB. Grass pollen, thunderstorms and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(5):354–356. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00339.x

28. Packe GE, Ayres JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *Lancet*. 1985;2(8448):199–204. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91510-7
29. Bellomo R, Gigliotti P, Treloar A, et al. Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in Melbourne. The possible role of rye grass pollen. *Med J Aust*. 1992;156(12):834–837.
30. Murray V, Venables K, Laing-Morton T, et al. Epidemic of asthma possibly related to thunderstorms. *BMJ*. 1994;309(6947):131–132. doi: 10.1136/bmj.309.6947.131c
31. Wallis DN, Davidson AC, Welch J. Clinical and immunological characteristics of patients with thunderstorm asthma. *Eur Respir J*. 1995;8 Suppl:500.
32. Davidson AC, Emberlin J, Cook AD, Venables KM. Thames region accident and emergency trainees association. A major outbreak of asthma associated with a thunderstorm. *BMJ*. 1996;312(7031):601–604. doi: 10.1136/bmj.312.7031.601
33. Celenza A, Fothergill J, Kupek E, Shaw RJ. Thunderstorm associated asthma: a detailed analysis of environmental factors. *BMJ*. 1996;312(7031):604–607. doi: 10.1136/bmj.312.7031.604
34. Bauman A. Asthma associated with thunderstorm. *BMJ*. 1996;312(7031):590–591. doi: 10.1136/bmj.312.7031.590
35. Venables KM, Allitt U, Collier CG, et al. Thunderstorm-related asthma – epidemic of 24/25 June 1994. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(7):725–736.
36. Newson R, Strachan D, Archibald E, et al. Effect of thunderstorms and airborne grass pollen on the incidence of acute asthma in England, 1990–1994. *Thorax*. 1997;52(8):680–685. doi: 10.1136/thx.52.8.680
37. Antò JM, Sunyer J. Thunderstorms: a risk factor for asthma attacks. *Thorax*. 1997;52(8):669–670. doi: 10.1136/thx.52.8.669
38. Newson R, Strachan D, Archibald E, et al. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987–1994. *Eur Resp J*. 1998;11(3):694–701.
39. Girgis ST, Marks GB, Downs SH, et al. Thunderstorm-associated asthma in an inland town in southeastern Australia. Who is at risk? *Eur Resp J*. 2000;16(1):3–8. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16a02.x
40. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax*. 2001;56(6):468–471. doi: 10.1136/thorax.56.6.468
41. D'Amato G, Liccardi G, Gilder JA, et al. Thunderstorm-associated asthma in pollinosis patients. *BMJ*. 1994;309(1):131.
42. Wardman AE, Stefani D, MacDonald JC. Thunderstorm-associated asthma or shortness of breath epidemic: a Canadian case report. *Can Respir J*. 2002;9(4):267–270. doi: 10.1155/2002/728257
43. Rosas I, McCartney HA, Payne RW, et al. Analysis of the relationship between environmental factors (aeroallergens, air pollution and weather) and asthma emergency admissions to a hospital Mexico City. *Allergy*. 1998;53(4):394–401. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03911.x
44. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy*. 1998;53(6):567–578. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03932.x
45. D'Amato G, Rottem M, Dahl R, et al. Annesi-maesano and the WAO special committee on climate change and allergy. Climate change, migration and allergic respiratory diseases: an update for the allergist. *World Allergy Organ J*. 2011;4(7):120–125. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182260a57
46. Tanaka TY, Chiba M. A numerical study of the contributions of dust source regions to the global dust budget. *Glob Planet Chang*. 2006;52(1):88–104.
47. Smith KR, Corvalán CF, Kjellström T. How much global ill health is attributable to environmental factors? *Epidemiology*. 1999;10(5):573–584.
48. Romieu I, Samet JM, Smith KR, Bruce N. Outdoor air pollution and acute respiratory infections among children in developing countries. *J Occ Environ Med*. 2002;44(7):640–649. doi: 10.1097/00043764-200207000-00010
49. Wilfong ER, Lyles M, Rietcheck RL, et al. The acute and long-term effects of Middle East sand particles on the rat airway following a single intratracheal instillation. *J Toxicol Environ Health A*. 2011;74(20):1351–1365. doi: 10.1080/15287394.2010.516239
50. Englebrecht JP, McDonald EV, Gillies JA, et al. Characterizing mineral dusts and other aerosols from the Middle East – Part 2: Grab samples and re-suspensions. *Inhal Toxicol*. 2009;21(4):327–336. doi: 10.1080/08958370802464299
51. Baldasano JM, Valera E, Jimenez P. Air quality data from large cities. *Sci Total Environ*. 2003;307(1–3):141–165. doi: 10.1016/S0048-9697(02)00537-5
52. Gunawardena J, Ziyath AM, Bostrom TE, et al. Characterisation of atmospheric deposited particles during a dust storm in urban areas of Eastern Australia. *Sci Total Environ*. 2013;461–462:72–80. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.04.080
53. Al-Hurban AE, Al-Ostad AN. Textural characteristics of dust fallout and potential effects on public health in Kuwait City and suburbs during March 2006 – February 2007. *Environ Earth Sci*. 2010;60(1):169–181.
54. Lyles MB. Medical geology: Dust exposure and potential health risks in the Middle East. In: Ragaini R, editor. *International Seminar on Nuclear War and Planetary Emergencies – 42nd Session*. 497–502. doi: 10.1142/9789814327503_0045
55. Chen PS, Tsai FT, Lin CK, et al. Ambient influenza and avian influenza virus during dust storm days and background days. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1211–1216. doi: 10.1289/ehp.0901782
56. Yeo NK, Hwang YJ, Kim ST, et al. Asian sand dust enhances rhinovirus-induced cytokine secretion and viral replication in human nasal epithelial cells. *Inhal Toxicol*. 2010;22(12):1038–1045. doi: 10.3109/08958378.2010.516282
57. Institute of Medicine (US) Committee on Damp Indoor Spaces and Health. *Damp indoor spaces and health*. Washington, DC : The National Academies Press; 2004.
58. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):748–756. doi: 10.1289/ehp.1002410
59. Fisk WJ, Eliseeva EA, Mendell MJ. Association of residential dampness and mold with respiratory tract infections and bronchitis: a meta-analysis. *Environ Health*. 2010;9:72. doi: 10.1186/1476-069X-9-72
60. Shenassa ED, Daskalakis C, Liebhaber A, et al. Dampness and mold in the home and depression: an examination of mold-related illness and perceived control of one's home as possible depression pathways. *Am J Public Health*. 2007;97(10):1893–1899. doi: 10.2105/AJPH.2006.093773
61. Atkinson TP. Is asthma an infectious disease? New evidence. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):702–709. doi: 10.1007/s11882-013-0390-8
62. Douwes J, Brooks C, Pearce N. Asthma nervosa: old concept, new insights. *Eur Respir J*. 2011;37(5):986–990. doi: 10.1183/09031936.00018511
63. Nafstad P, Oie L, Mehl R, et al. Residential dampness problems and symptoms and signs of bronchial obstruction in young Norwegian children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):410–414. doi: 10.1164/ajrccm.157.2.9706033
64. Andriessen JW, Brunekreef B, Roemer W. Home dampness and respiratory health status in European children. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(10):1191–1200.
65. Zock JP, Jarvis D, Luczynska C, et al. European community respiratory health survey. Housing characteristics, reported mold exposure, and asthma in the European community respiratory health survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):285–292. doi: 10.1067/mai.2002.126383

66. Engvall K, Norrby C, Norback D. Asthma symptoms in relation to building dampness and odour in older multifamily houses in Stockholm. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(5):468–477.
67. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air*. 2007;17(4):284–296. doi: 10.1111/j.1600-0668.2007.00475.x
68. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, et al. ENRIECO consortium. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy*. 2011;66(12):1570–1579. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02712.x
69. Kercsmar CM, Dearborn DG, Schluchter M, et al. Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources. *Environ Health Perspect*. 2006;114(10):1574–1580. doi: 10.1289/ehp.8742
70. Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, et al. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2087–2090. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2001020
71. Aggarwal AN, Chakrabarti A. Does climate mould the influence of mold on asthma? *Lung India*. 2013;30(4):273–276. doi: 10.4103/0970-2113.120594
72. Dales RE, Cakmak S, Judek S, et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma. *Chest*. 2003;123(3):745–750. doi: 10.1378/chest.123.3.745
73. Corden JM, Millington WM. The long-term trends and seasonal variation of the aeroallergen *Alternaria* in Derby, UK. *Aerobiologia*. 2001;17(1):127–136.
74. Wolf J, O'Neill NR, Rogers CA, et al. Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1223–1238. doi: 10.1289/ehp.0901867
75. World Health Organization and World Meteorological Organization. Atlas of Climate Change and Health. 2012 [cited 2012 Jan 25]. Available from: <http://www.who.int/globalchange/publications/atlas/report/en/>
76. BBC News – In Pictures. Chile battles wildfires. 2012 [cited 2012 Jan 25]. Available from: www.bbc.co.uk/news/world-latin-america-16406681
77. News BBC. Australia fires leave trail of devastation near Perth. 2011 [cited 2012 Jan 25]. Available from: <http://www.bbc.com/news/world-asia-pacific-12378717>
78. Californian Department of Forestry and Fire Protection [cited 2012 Jan 25]. Available from: <http://www.fire.ca.gov/index.php>
79. Finlay SE, Moffat A, Gazzard R, et al. Health impacts of wildfires. *PLoS Curr*. 2012;4:e4f959951cce2c. doi: 10.1371/4f959951cce2c
80. Johnston FH, Henderson SB, Chen Y, et al. Estimated global mortality attributable to smoke from landscape fires. *Environ Health Perspect*. 2012;120(5):695–701. doi: 10.1289/ehp.1104422

Информация об авторе / Information about the author

Назарова Евгения Валерьевна, заведующая отделением госпитализации ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: evallergo@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>

Evgeniya V. Nazarova, Head of the Department of Hospitalization of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, MD, PhD
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation
E-mail: evallergo@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>

Информация об источниках финансирования

Поисково-аналитическая работа не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

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

Funding information

The publication had no sponsorship.

Conflict of interest

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

ЭБАСТИН
КЕСТИН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ
АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ
ПРИ АЛЛЕРГИИ* ЛЮБОЙ
СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ



x2

Единственный оригинальный
антигистаминный препарат, разрешенный
к применению в двойной дозировке**



Гибкий режим дозирования позволяет
легко скорректировать терапию



Действует дольше,
чем 24 часа¹



Дополнительное
противовоспалительное действие^{2, 3}



Благоприятный профиль безопасности
и хорошая переносимость^{1, 4}

ООО Алвоген Фарма, 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, стр. 4, помещение VI.
Тел.: +7 (499) 350-13-48, www.kestine.ru

* Аллергический ринит, крапивница согласно Инструкциям по медицинскому применению препарата Кестин® ЛС-001146-170614, ЛП №01154/01-200514, ЛП-000789-200314. ** По данным grls.rosminzdrav.ru на 15.10.2019.

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Кестин® ЛС-001146-170614, ЛП № 01154/01-200514, ЛП 000789-20031 2. Гуцин И.С., Данилычева И.В. Эбастин. Обоснованный выбор. 2017. Российский аллергологический журнал, №4-5, стр. 89-97. 3. S. Rico, RM Antonijoan, MJ Barbanoj Ebastine in the light of CONGA recommendations for the development of third-generation antihistamines. Journal of Asthma and Allergy 2009;2 73-92 4. Sastre J. Ebastine in the Treatment of Allergic Rhinitis and Urticaria: 30 Years of Clinical Studies and Real-World Experience. Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30(3).

Информация для специалистов здравоохранения

АкваДетрим®

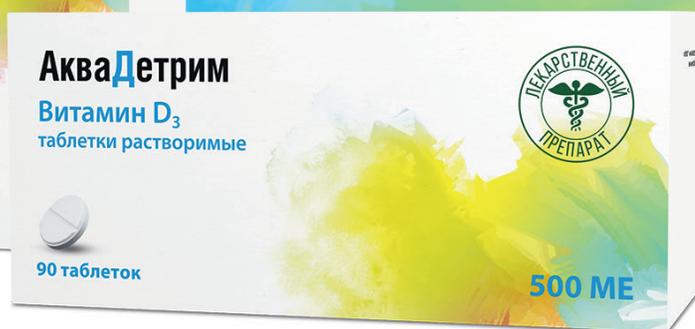
Витамин D №1

по назначениям врачей России¹
представляет

растворимые таблетки

Единственные таблетки витамина D
в России, зарегистрированные
как лекарственный препарат²

НОВИНКА!



1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2018 (Autumn wave) & PrIndexAutumn 2018 – shares %, Pharma-Q autumn 2018. 2. По состоянию на 25.07.2019, ГРЛС.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1391>

Провокационные пробы в клинической практике: недостающее звено в диагностике пищевой аллергии в России

© Д.М. Левина¹, И.А. Корсунский¹, Д.Б. Мунблит²¹ ГKB № 9 им. Г.Н. Сперанского; г. Москва, Российская Федерация² Imperial College London; г. Лондон, Великобритания

Пищевая аллергия – заболевание, оказывающее негативное влияние на качество жизни миллионов человек, представляющее огромное физическое и экономическое бремя как для пациента и его семьи, так и для государства. Распространенность пищевой аллергии среди детского населения составляет в среднем от 5 до 10%. Основным методом диагностики пищевой аллергии в Российской Федерации является тщательный анализ данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований, а универсальным методом подтверждения диагноза — диагностическая элиминационная диета, в то время как «золотым стандартом» диагностики в протоколах зарубежных профессиональных сообществ — проведение провокационных проб. Данный метод заключается в употреблении в пищу подозреваемого продукта в возрастающем количестве под контролем медицинского персонала. При четком следовании протоколу проведения он является безопасным и благодаря своей высокой диагностической значимости широко используется во многих странах мира более 45 лет. Проведение провокационных проб может быть использовано с целью расширения диеты пациента с подтвержденной пищевой аллергией, а возможность оценить точную дозу аллергена, необходимую для возникновения реакции, вместе с употреблением продукта под контролем медицинского персонала снижает уровень тревожности как самого пациента, так и его семьи. Таким образом, провокационные пробы являются достоверным, безопасным, широко применяемым методом диагностики пищевой аллергии. В данном литературном обзоре обсуждаются недостатки рутинных методов диагностики [проведения кожных проб, определения аллергенспецифического IgE (allergen-specific IgE – asIgE)], а также проводится сравнение методик выполнения провокационных проб в разных странах мира, подходов к их использованию, расчету дозы аллергена и интерпретации результатов провокационной пробы.

Ключевые слова: провокационные пробы; пищевая аллергия; аллергология; белок коровьего молока; яйцо; арахис; диагностика аллергии; качество жизни

Для цитирования: Левина Д.М., Корсунский И.А., Мунблит Д.Б. Провокационные пробы в клинической практике: недостающее звено в диагностике пищевой аллергии в России // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 19–29. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1391>

Oral food challenges in clinical practice: a missing element of food allergy diagnosis in Russia

© D.M. Levina¹, I.A. Korsunskiy¹, D.B. Munblit²¹ The Speranskiy Children's Hospital; Moscow, Russian Federation² Imperial College London; London, Great Britain

Food allergy is one of the most prevalent allergic conditions, causing reduction in patient quality of life. It is linked with high levels of anxiety due to potential life-threatening reactions, and high economic burden for a healthcare system. Food allergy affects approximately 5 to 10% of children around the world. In Russian Federation the diagnosis of food allergy is primarily based on clinical history, laboratory test results, examination and elimination of suspected food. Meanwhile oral food challenge (OFC) is considered a “gold standard” of food allergy diagnosis by most of professional bodies nationally and internationally. OFC is a diagnostic procedure involving administration of a causative allergen in gradually increasing

Для корреспонденции

Мунблит Даниил Борисович
St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk
Place, Paddington, W2 1PG, London, UK.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

For correspondence

Daniel Munblit
St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk
Place, Paddington, W2 1PG, London, UK.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Статья поступила 25.08.2020 г.
Received: 25.08.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
А.Н. Пампурой

amount under a close medical supervision. The method is safe, highly specific and sensitive and is widely used around the world for more than 45 years. The main goals of OFC include food allergy diagnosis and presence of tolerance evaluation, which may result in diet expansion. OFC may also help establishing both, reaction severity and dose needed to elicit reaction, which may further assist with alleviation of patients' anxiety. In this paper we discuss existing approaches to the diagnosis of food allergy in Russian Federation and review available recommendations on OFC outlined in international guidelines.

Keywords: oral food challenge; food allergy; egg; milk; peanut; allergy diagnosis; quality of life

For citation: Levina DM, Korsunskiy IA, Munblit DB. Oral food challenges in clinical practice: a missing element of food allergy diagnosis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):19–29. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1391>

Введение

Пищевая аллергия (ПА) — заболевание, оказывающее негативное влияние на качество жизни, а также представляющее огромное физическое и экономическое бремя как для пациента и его семьи, так и для системы здравоохранения [1, 2]. Около 7 миллионов жителей европейского региона страдают пищевой аллергией, а у каждого десятого пациента с пищевой аллергией развивается анафилаксия [3]. Распространенность заболевания среди детей выше, чем среди взрослых [4], и составляет от 5 до 10% в зависимости от страны проживания [5–10]. Число же взрослых людей, считающих, что у них есть реакция на пищу, составляет приблизительно 17%. В связи с отсутствием крупных эпидемиологических исследований данные по распространенности аллергических заболеваний в Российской Федерации чрезвычайно ограничены, и приводимые цифры обычно варьируют между 5 и 30% [11].

Правильная постановка диагноза чрезвычайно важна как для исключения необоснованного назначения элиминационной диеты здоровым людям, так и для предупреждения нежелательных реакций на пищевые продукты у людей, действительно страдающих ПА. Основным методом диагностики пищевой аллергии в Российской Федерации остается тщательный анализ данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований, а универсальным методом подтверждения диагноза — диагностическая элиминационная диета [12, 13]. Данные методы могут быть недостаточно точны в связи с частым несопадением клинической картины с данными лабораторных исследований и вероятностью неправильной интерпретации симптомов пациентом или его родными. Также необходимо отметить, что прик-тесты и определение аллергенспецифического IgE (allergen-specific IgE — asIgE) в сыворотке крови, используемые в рутинной клинической практике, не всегда обладают достаточной прогностической значимостью [14]. Необходимо отметить, что прик-тесты по-прежнему не получили широкого распространения в Российской Федерации, а данные по прогностической значимости применяемых

повсеместно скарификационных проб практически отсутствуют. Проведение же диагностической диеты сопряжено с дискомфортом для пациента, данный метод диагностики занимает длительное время и не всегда точен из-за возможных погрешностей в диете, в том числе случайных.

«Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии во многих странах мира являются провокационные пробы (ПП) [9, 15–17]. Данный метод позволяет не только оценить наличие или отсутствие реакции на подозреваемый продукт, но также дает более четкое представление о дозе аллергена, необходимой для появления реакции, что приводит к снижению страха столкнуться с аллергеном в дальнейшем и уменьшает проявления тревожности [18]. Помимо важности ПП в диагностике ПА данный метод также может быть использован для мониторинга развития толерантности к «виновному» аллергену и с целью расширения диеты.

Данная статья рассматривает подходы к проведению провокационных проб в разных странах мира.

Подходы к диагностике пищевой аллергии в Российской Федерации

Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России по диагностике и лечению детей с пищевой аллергией, основными методами диагностики являются сбор жалоб и анамнеза пациента, физикальное обследование, определение уровня asIgE, проведение кожного тестирования, а также назначение диагностической элиминационной диеты. Авторы данного документа подчеркивают, что только назначение диеты является универсальным методом диагностики всех форм ПА, включая не-IgE-опосредованные [12].

К сожалению, в рутинной клинической практике врач часто сталкивается с неясной клинической картиной и неоднозначными результатами клинических и лабораторных тестов. По данным систематического обзора, в рамках которого оценивались прогностическая значимость кожных проб (прик-тестов) и определения asIgE, а также чувствительность и специфичность тестов в зависимости от конкретного аллергена (табл. 1), при достаточно

Таблица 1. Чувствительность и специфичность методов лабораторной диагностики пищевой аллергии [14]

Аллерген	Кожное тестирование (прик-тесты ≥ 3 мм)		Определение аsIgE в сыворотке крови (использовались различные показатели cutoff*)	
	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
Белок коровьего молока	87,9 (75,6–94,4)	67,5 (56,0–77,2)	87,3 (75,2–93,9)	47,7 (36,4–59,2)
Белок куриного яйца	92,4 (79,9–97,4)	58,1 (49,1–66,6)	93,4 (82,1–97,8)	49,2 (40,2–58,1)
Арахис	94,7 (87,9–97,8)	61,0 (46,6–73,6)	96,3 (91,6–98,4)	59,3 (45,4–72,0)

Примечание. * Пороговые значения. Результат, выше которого концентрация становится клинически значимой.

высокой чувствительности (вероятность того, что действительно больной человек будет идентифицирован как больной) современных аллергологических тестов, их специфичность (вероятность того, что здоровый человек будет идентифицирован как здоровый) остается относительно низкой [14]. Хотелось бы отметить, что данные по прогностической значимости прик-тестов не представляется возможным экстраполировать на скарификационные пробы. Прогностическая значимость скарификационных проб остается неясной.

Целый ряд таких внешних факторов, как возраст и этническая принадлежность пациента, место постановки пробы, наличие у пациента дермографизма, время суток, техника выполнения, качество используемых аллергенов, могут оказывать влияние на прогностическую значимость кожных проб и тестов на аsIgE [19, 20]. Также нет единого мнения относительно того, какие концентрации аsIgE и/или размеры папулы при проведении прик-тестирования должны считаться положительными в российской популяции, поскольку нет достаточного числа исследований, валидирующих данные, полученные в других странах.

Несмотря на относительную скорость и удобство проведения вышеобозначенных методов аллергодиагностики, они далеки от совершенства и могут быть сопряжены с большим количеством ложноположительных результатов. Также важно отметить, что положительный результат кожной пробы или определения аsIgE указывает на наличие сенсибилизации к аллергену, которая может не быть клинически значимой [21].

Лишь один диагностический метод позволяет практически со стопроцентной уверенностью подтвердить или, наоборот, исключить диагноз ПА. Это провокационные пробы. Данный метод заключается в употреблении в пищу подозреваемого продукта в возрастающем количестве под контролем медицинского персонала. Эта ступенчатая диагностическая процедура проводится со всеми необходимыми мерами предосторожности в условиях стационара

и при обязательном наличии доступа к отделению реанимации и интенсивной терапии.

Существует несколько основных методов проведения ПП:

- открытая проба, при которой и пациент, и врач, проводящий процедуру, знают, какой продукт и в каком количестве тестируется;
- слепая проба, при которой данной информацией обладает только врач;
- а также двойная слепая плацебоконтролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики вследствие минимального риска неправильной интерпретации субъективных симптомов, возникающих у пациента.

В отечественных клинических рекомендациях проведению провокационных проб как методу диагностики ПА уделяется незаслуженно мало внимания: «Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе двойная слепая плацебоконтролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ПА, во всем мире проводятся очень редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента» [12]. Однако существующая доказательная база показывает, что провокационные пробы имеют чрезвычайно широкое распространение в рутинной клинической практике по всему земному шару. Так, только в период с 2008 по 2013 г. в 5 центрах США, специализирующихся на ПА, было проведено 6377 ПП. Следует также отметить, что риск, сопряженный с проведением данной процедуры, чрезвычайно низок. Анализ 6377 проведенных проб свидетельствует об отсутствии какой-либо реакции у 84% пациентов и всего 2% анафилактических реакций. Более чем за 45-летнюю историю проведения провокационных проб зафиксировано всего 2 летальных исхода [22, 23]. Несмотря на их незначительное количество, подобные случаи требуют особого внимания, детального разбора обстоятельств и свидетельствуют о необходимости следования строгому протоколу при проведении ПП.

Методика проведения провокационных проб

1. Показания к проведению

Согласно различным национальным и международным согласительным документам по диагностике ПА, применение ПП наиболее целесообразно в следующих случаях:

- после острых реакций (крапивница, анафилаксия и т. д.) при неясных данных анамнеза и/или отрицательных результатах кожных проб и определения $sIgE$;
- при хроническом течении симптомов (атопический дерматит, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ и т. д.) с целью подтверждения диагноза при противоречивых результатах элиминационной диеты или положительном результате кожных проб и определении уровня $sIgE$ ниже пороговых значений;
- при уже установленной ПА с целью подтверждения развития толерантности, если есть основания предполагать ее наличие на основании результатов кожных проб и определения $sIgE$.

Таким образом, ПП не заменяют стандартный протокол обследования пациента (тщательный сбор анамнеза, проведение кожных проб и определение $sIgE$, назначение элиминационной диеты), а являются лишь необходимым дополнительным шагом, используемым в строго определенных случаях с целью окончательного уточнения диагноза или расширения диеты пациента.

Отдельно необходимо отметить подход, применяемый в Японии [9], согласно которому помимо вышеобозначенных причин ПП могут также проводиться по следующим показаниям:

- подтверждение диагноза ПА (идентификация причинно-значимого аллергена, как уже употребляемого, так и не присутствующего в питании пациента);
- верификация диагноза при младенческой форме atopического дерматита, ассоциированного с ПА;
- установление конкретного количества продукта, вызывающего реакцию;
- определение количества продукта, которое можно употреблять без риска реакции (низкая или средняя доза), а также оценка возможности развития толерантности (высокая доза).

2. Подготовка к проведению пробы

Наиболее распространенным в мире подходом к подготовке проведения исследования является назначение диеты с элиминацией подозреваемого аллергена на срок не менее 14 дней. Пациенту также следует прекратить прием антигистаминных препаратов, агонистов или блокаторов β -адренорецепторов (включая такие лекарственные формы, как глазные капли), а также других лекарственных средств, которые могут потенциально повлиять на

возникновение реакции (например, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты). Время прекращения приема составляет не менее 5 периодов полувыведения препарата и является индивидуальным для каждого действующего вещества [15]. Интересно, что подход к данному аспекту проведения ПП в Японии также имеет свои отличия. Полная элиминация «подозреваемого» продукта не проводится, напротив, пациенту рекомендуется прием данного продукта даже при наличии реакции на него. Продукт в таком случае должен приниматься в низких дозах или в менее «аллергенном» (термически обработанном) виде [9].

3. Выбор схемы дозирования продукта

Несмотря на высокую степень стандартизации проведения провокационных проб, подходы к подбору общей дозы, а также схеме разделения общей дозы и временные интервалы между порциями отличаются в разных странах мира. Ниже представлена сравнительная характеристика протоколов, используемых для проведения ПП с молоком, куриным яйцом и арахисом в Японии, США и Европе (табл. 2, 3).

Обращает на себя внимание подход, используемый в Японии, где существует «ступенчатая схема» проведения ПП, согласно которой проведение обычной ПП является первой ступенью. Однако у пациентов с высокой вероятностью реакции (с высоким уровнем $sIgE$, наличием анафилаксии в анамнезе, а также с низкой минимальной дозой, необходимой для возникновения реакции) рассматривается проведение пробы с низкой дозой аллергена, которая в таком случае будет являться нулевой ступенью [24, 25].

Одной из важных проблем, с которой сталкиваются пациенты, страдающие ПА, является опасность случайной «встречи» с аллергеном при покупке продуктов в магазине. Во многих странах введена обязательная маркировка продуктов, на которой производитель обязан указать, содержится ли, и если содержится, то в каком количестве, в данном товаре конкретный аллерген. Уровень маркировки зависит от того, какое количество белка содержится в продукте и достаточно ли его для того, чтобы вызвать реакцию у человека, страдающего аллергией на данный антиген. Эта цифра рассчитывается математически, в том числе на основании результатов проведения ПП. При использовании стандартизированного протокола проводится анализ доз, на которые возникли реакции у пациентов, проходящих процедуру. После этого проводят подсчет минимальной дозы, вызывающей реакцию у 5% пациентов (ED_{05}), и минимальной дозы, вызывающей реакцию у 1% пациентов (ED_{01}). В табл. 4 приведены данные значения для основных видов

Таблица 2. Сравнение подходов относительно интервалов, количества доз и размера каждой порции, согласно рекомендациям различных профессиональных сообществ

Японское аллергологическое общество [9]	Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]
<p>Используется один из следующих методов:</p> <p>1) одна доза</p> <p>2) две дозы</p> <p>60-минутный интервал</p> <p>1/4 – 3/4 или 1/3 – 2/3</p> <p>3) три дозы</p> <p>30–60-минутный интервал</p> <p>1/8 – 3/8 – 1/2</p> <p>4) пять доз</p> <p>20–40-минутный интервал</p> <p>1/16 – 1/16 – 1/8 – 1/4 – 1/2</p>	<p>Используется один из следующих методов:</p> <p>1) четыре дозы</p> <p>1/12 – 1/6 – 1/4 – 1/2</p> <p>2) шесть доз</p> <p>1% – 4% – 10% – 20% – 30% – 35%</p> <p>Стандартный интервал между дозами составляет от 15 до 30 мин</p>	<p>Используется один из следующих методов:</p> <p>1) удвоение каждой последующей дозы до достижения общей дозы аллергена</p> <p>2) увеличение дозы с расчетом среднего логарифмического (напр., 1, 3, 10, 30, 100 и т. д.)</p> <p>Стандартный интервал между дозами составляет от 15 до 30 мин</p>

аллергенов, согласно данным зарубежного исследования VITAL 3.0.

Также оценку минимальной дозы, вызывающей реакцию (minimal eliciting dose), целесообразно использовать при поиске подхода, сопряженного с наименьшим риском развития тяжелых реакций во время непосредственного проведения ПП.

5. Оценка результатов проведения пробы

Оценка результатов ПП проводится на основании клинических проявлений, которые можно разделить на объективные и субъективные (табл. 5) [27].

6. Критерии прекращения проведения пробы, трактовка результатов и дальнейшая тактика в отношении пациента

Согласно рекомендациям Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) о проведении провокационных проб [15], причиной для прекращения ПП является возникновение одного или двух объективных симптомов (табл. 6). Возникновение одного или нескольких субъективных симптомов (покалывания/зуд в горле и во рту, ощущение удушья, тошнота, боли в животе) может быть основанием для прекращения пробы, если они возникли после приема не менее 3 доз продукта или сохраняются в течение не менее 40 мин. Окончательное решение о прекращении исследования принимает врач в индивидуальном порядке на основании оценки клинических данных и анамнеза пациента. При прекращении пробы на основании появления данных симптомов результат теста считается положительным, что говорит о наличии ПА у пациента. При достижении общей дозы пациент также остается под наблюдением медицинского персонала на 1–2 ч: если по прошествии этого времени не возникло никакой реакции, то проба считается отрицательной.

При отрицательном результате теста пациенту следует избегать употребления данного продукта в течение суток на случай появления редких отсроченных реакций. По истечении 24 ч пациенту рекомендуется включение продукта в рацион питания на регулярной основе в объеме стандартной порции. Однако следует помнить об очень небольшой вероятности появления симптомов при употреблении продукта и после отрицательной пробы. В связи с этим пациентам и/или их законным представителям следует тщательно наблюдать за реакцией на последующее введение продукта, а также обратиться к врачу при подозрении на возникновение симптомов. При положительном же результате теста пациенту рекомендуется продолжить элиминационную диету с полным исключением виновного продукта из рациона питания [15].

Согласно рекомендациям по диагностике пищевой аллергии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), при *отрицательной пробе* пациент может включить продукт в свой рацион, при *положительной пробе* и объективных симптомах пациенту показано продолжение строгой диеты с исключением продукта. Отдельно в данном документе предлагается рассмотреть проведение двойной слепой плацебоконтролируемой пробы в случае появления субъективных симптомов или отсроченной реакции при проведении открытой пробы [4].

Несколько иной подход описан в японских рекомендациях по диагностике пищевой аллергии [9]. Согласно данному документу, проба считается положительной в случае появления объективных симптомов в течение нескольких часов после проведения теста. В случае если симптомы являлись

Таблица 3. Сравнение подходов к размерам общей дозы продукта, согласно рекомендациям различных профессиональных сообществ

Коровье молоко			
Японское аллергологическое общество [9]	Низкая – около 3 мл Средняя – 15–50 мл Высокая – 200 мл*		
Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]	Эквивалент одной ежедневной порции в зависимости от возраста и приблизительным содержанием причинно-значимого белка в количестве 3 г		
Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	4–11 мес	1–8 лет	9 лет и старше
	113,4–226,8 г (в данном возрасте наиболее целесообразно использование детской смеси на основе БКМ)	113,4–226,8 г	226,8 г
Куриное яйцо			
Японское аллергологическое общество [9]	Низкая – один приготовленный яичный желток/около 1/32 целого приготовленного яйца Средняя – около 1/8–1/2 целого приготовленного яйца Высокая – около одного целого приготовленного яйца (приблизительно 50 г)*		
Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]	Эквивалент одной ежедневной порции в зависимости от возраста и приблизительным содержанием причинно-значимого белка в количестве 3 г		
Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	4 мес – 3 года	4–8 лет	9 лет и старше
	1/2 – 1 яйцо**	1 яйцо**	1–2 яйца**
Арахис			
Японское аллергологическое общество [9]	0,1–10 г Доза зависит от цели проведения пробы: для оценки толерантности при случайном употреблении арахиса можно использовать 0,1–0,5 г, для оценки переносимости арахиса с целью снятия ограничения на питание в школах – 10 г. Приблизительный вес одного арахиса – 1 г		
Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]	Эквивалент одной ежедневной порции в зависимости от возраста и приблизительным содержанием причинно-значимого белка в количестве 3 г		
Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	4–11 мес	1–8 лет	9 лет и старше
	1 ч. л.***	1–2 ч. л.***	2 ч. л.***

Примечание. * Используется 3 варианта общей дозы: низкая (для пациентов с высокой вероятностью реакции), средняя и высокая дозы (для пациентов с низкой вероятностью реакции); ** для ПП используется яйцо, сваренное вкрутую или в виде омлета; *** для ПП используется арахисовая паста, а также чайная ложка «с горкой»; ч. л. – чайная ложка. ПП – провокационная проба, БКМ – белок коровьего молока.

Таблица 4. Минимальные дозы, вызывающие реакции [26]

Аллерген	ED ₀₁ (мг)	ED ₀₅ (мг)
Белок коровьего молока	0,2	2,4
Белок куриного яйца	0,2	2,3
Арахис	0,2	2,1

субъективными или их проявление было незначительным, следует провести повторную пробу, а также допускается самостоятельная провокация данным продуктом в домашних условиях. При отрицательной пробе с целью подтверждения результата рекомендуется повторный прием дозы, равной, использованной при проведении ПП, по возвращении домой. При отсутствии реакции

Таблица 5. Клинические проявления аллергических реакций, мониторинг которых осуществляется во время проведения провокационной пробы [27]

Система органов	Объективные симптомы	Субъективные симптомы
Кожные проявления	Крапивница Отек подкожной клетчатки Покраснение кожи Изменение температуры участка кожи	Зуд
Проявления в полости рта	Отек губ, языка, небного язычка, слизистой полости рта	Зуд или покалывание губ, языка или неба (так называемый оральный аллергический синдром)
Проявления со стороны ЖКТ	Рвота* Диарея	Трудности при глотании Тошнота Боль в животе** Колики Повышенное газообразование
Проявления со стороны дыхательных путей	Со стороны носовых ходов – заложенность носа, ринорея, чихание. Со стороны гортани – дисфагия, дисфония, осиплость голоса, отек. Со стороны легких – затрудненное дыхание, одышка, кашель, свистящие дыхание, снижение ОФВ ₁ , невозможность говорить, ретракция грудной клетки	Зуд в носу Ощущение удушья Чувство стеснения в груди Одышка
Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы	Признаки нарушения сознания Изменение сердечного ритма/тахикардия Гипотензивное состояние (снижение артериального давления)	Обморок Ощущение усталости
Неврологическая симптоматика	Судороги	Тревожность Чувство страха Ощущение приближающийся смерти Головная боль Спутанность сознания
Симптомы поражения глаз	Эритема Слезотечение Конъюнктивит	Зуд
Другие симптомы	-	Спазм мочевыводящих путей, а также сопутствующее этому ощущение боли

Примечание. * Рвота не должна рассматриваться как объективный симптом у детей младше года, если она не послужила причиной остановки процедуры. Также рвота не рассматривается как объективный симптом, если она произошла при приеме последней дозы. В таком случае обращают внимание на появление других объективных симптомов. ** Боль в животе у ребенка младше 3 лет должна рассматриваться как объективный симптом.

пациент может употреблять продукт только в объеме, равном объему общей дозы, используемой при проведении пробы. Если данная доза не являлась максимально возможной согласно протоколу, по желанию пациента может быть проведена повторная проба с большим количеством продукта. При этом принимается во внимание, что переносимая доза аллергена может увеличиваться со временем.

Поэтому в таких случаях рекомендованы повторные ПП с увеличенной максимальной дозой для оценки развития переносимости определенного количества продукта. Данный подход также интересен тем, что даже при появлении симптомов во время проведения пробы, при их незначительной интенсивности, пациенту может быть рекомендовано употребление продукта в небольшом количестве.

Таблица 6. Объективные симптомы, требующие прекращения проведения провокационной пробы [15]

Любой один из перечисленных ниже	Два или более из перечисленных ниже
Кожные проявления: <ul style="list-style-type: none"> • 3 или более элемента крапивницы • Ангиоотек • Сливающиеся эритематозные зудящие элементы 	Кожные проявления: <ul style="list-style-type: none"> • Почесывания кожи, не прекращающиеся в течение 3 мин или более
Проявления со стороны дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • Свистящие дыхание • Повторяющийся кашель • Затрудненное дыхание • Стридор • Дисфония • Афония 	Проявления со стороны дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • Почесывания носа или глаз, не прекращающиеся в течение 3 мин или более • Ринорея, не прекращающаяся в течение 3 мин или более
Проявления со стороны ЖКТ: <ul style="list-style-type: none"> • Рвота (не связанная с раздражением корня языка) • Сильная абдоминальная боль, продолжающаяся в течение 3 мин и более (проявляющаяся в том числе необычным спокойным состоянием, необъяснимым плачем, подтягиванием ног к животу) 	Проявления со стороны ЖКТ: <ul style="list-style-type: none"> • Диарея
Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы: <ul style="list-style-type: none"> • Снижение артериального давления ниже нормы для соответствующего возраста (не связанное с вазовагальным эпизодом) 	-

Влияние провокационных проб на тревожность и качество жизни

Дети, живущие с ПА, чувствуют себя одиночками, подвергаются насмешкам сверстников, испытывают высокий уровень стресса и тревожности, что приводит к снижению качества их жизни [1]. Также важно отметить, что наличие ПА влияет не только на жизнь самого ребенка, но и всей его семьи. В опубликованном недавно исследовании, изучавшем уровень тревожности среди матерей детей, страдающих ПА, в Российской Федерации, показано, что каждая пятая мать страдает генерализованным тревожным расстройством, что в 3 раза превышает частоту данного расстройства в общей популяции [28]. Пациенты с ПА постоянно сталкиваются с огромным количеством ограничений, но наибольшую сложность для них и их семей представляет постоянное ощущение неопределенности [29]. Таким образом, проведение ПП, при котором под контролем медицинского персонала ребенок получает строго фиксированное количество аллергенного продукта, может быть наглядной демонстрацией как количества продукта, которое ребенок может съесть без каких-либо проявлений, так и тяжести симптомов, если они возникают. Это подтверждают данные систематического обзора, целью которого было сравнить, изменилось ли

качество жизни пациента и/или его семьи после проведения пробы. Были суммированы данные опроса родителей 1370 пациентов, в результате чего показано значительное улучшение качества жизни после проведения теста [18]. Таким образом, проведение ПП может рассматриваться не только как диагностическая, но и своего рода терапевтическая процедура, дающая пациенту и его семье ощущение определенности и тем самым улучшающая качество жизни [29].

Заключение

ПП – это широко применяемый в клинической практике метод диагностики ПА, являющийся «золотым стандартом» и обладающий высокой чувствительностью и специфичностью. Более чем за 45-летнюю историю применения данный метод доказал свою безопасность и эффективность не только для диагностики, но и для оценки толерантности и расширения диеты пациентов всех возрастов. Важно также отметить положительный эффект, оказываемый проведением ПП на качество жизни пациентов и их семьи. Данный метод диагностики позволяет снизить количество необоснованно назначаемых элиминационных диет, а также помогает пациентам более объективно оценивать количество продукта, которое они могут съесть, и снижает страх столкнуться с аллергеном в повседневной

жизни. Стандартизированная методика вместе с проведением теста под пристальным наблюдением медицинского персонала снижает уровень тревожности как пациента, так и членов его семьи. Таким образом, ПП являются достоверным, безопасным, широко применяемым методом диагностики ПА, в связи с чем мы считаем целесообразным рассмотреть возможность стандартизации данного метода и введения его в клиническую практику в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

- Dunn Galvin A., Blumchen K., Timmermans F., et al. APPEAL-1: A multiple country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy // *Allergy*. 2020. Vol. 75. N 11. P. 2899–2908. doi: 10.1111/all.14363
- Bilaver L.A., Chadha A.S., Doshi P., et al. Economic burden of food allergy: a systematic review // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. Vol. 122. N 4. P. 373–380.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
- The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed [Internet]. Advocacy Manifesto. 2015. Available from: https://www.eaaci.org/documents/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf
- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 69. N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
- Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States // *Pediatrics*. 2018. Vol. 142. N 6. P. e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
- Rance F., Grandmottet X., Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France // *Clin Exp Allergy*. 2005. Vol. 35. N 2. P. 167–172. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x
- Papathoma E., Triga M., Fouzas S., Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. N 4. P. 419–424. doi: 10.1111/pai.12552
- Protudjer J.L., Vetander M., Kull I., et al. Food-related symptoms and food allergy in Swedish children from early life to adolescence // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. N 11. P. e0166347. doi: 10.1371/journal.pone.0166347
- Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017 // *Allergol Int*. 2017. Vol. 66. N 2. P. 248–264. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001
- Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 69. N 1. P. 62–75. doi: 10.1111/all.12305
- Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2014. – №3. – С. 3–10.
- Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2018.
- Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: ПедиатрЪ, 2019.
- Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 69. N 1. P. 76–86. doi: 10.1111/all.12333
- Bird J.A., Leonard S., Groetch M., et al. Conducting an Oral Food Challenge: an Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8. N 1. P. 75–90.e17. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.029
- Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weiser B.K., Bengtsson U., et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 59. N 7. P. 690–697. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x
- Sampson H.A., van Wijk R.G., Bindslev-Jensen C., et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130. N 6. P. 1260–1274. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.017
- Kansen H.M., Le T.M., Meijer Y., et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: a systematic review // *Pediatr Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29. N 5. P. 527–537. doi: 10.1111/pai.12905
- Мачарадзе Д.Ш., Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
- Bird J.A., Lack G., Perry T.T. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015. Vol. 3. N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.008
- Akuete K., Guffey D., Israelsen R.B., et al. Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. Vol. 119. N 4. P. 339–348.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.028
- acaai.org [Internet]. Statement by the American College of Allergy, Asthma & Immunology, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, and the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Allergists respond to death of 3 year-old boy during oral food challenge. 2017. Дата обращения: 05.02.2018. Доступ по ссылке: <https://acaai.org/allergists-respond-death-3-year-old-boy-during-oral-food-challenge>
- Pouessel G., Beaudouin E., Tanno L.K., et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 6. P. 1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
- Adkinson N. Jr., Bochner B.A., Burks W., et al. Middleton’s allergy: principles and practice. 8th ed. Saunders; 2013. P. 1689–1699.
- Yanagida N., Okada Y., Sato S., Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies // *Allergol Int*. 2016. Vol. 65. N 2. P. 135–140. doi: 10.1016/j.alit.2015.10.010

26. allergenbureau.net [Internet]. Allergen Bureau. Summary of the VITAL Scientific Expert Panel recommendations. 2019. Дата обращения: 15.04.2020. Доступ по ссылке: <http://www.allergenbureau.net/downloads/vital/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>
27. Westerhout J., Baumert J.L., Blom W.M., et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144. N 5. P. 1290–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.046
28. Dunn Galvin A., Treneva M., Pampura A., et al. Quality of life associated with maternal anxiety disorder in Russian children and adolescents with food allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 31. N 1. P. 78–84. doi: 10.1111/pai.13130
29. Dunn Galvin A., Dubois A.E., Flokstra-de Blok B.M., Hourihane J.O. The effects of food allergy on quality of life // *Chem Immunol Allergy*. 2015. Vol. 101. P. 235–252. doi: 10.1159/000375106
- REFERENCES
- Dunn Galvin A, Blumchen K, Timmermans F, et al. APPEAL-1: A multiple country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy. *Allergy*. 2020;75(11):2899–2908. doi: 10.1111/all.14363
 - Bilaver LA, Chadha AS, Doshi P, et al. Economic burden of food allergy: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):373–380.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
 - The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed* [Internet]. Advocacy Manifesto. 2015. Available from: https://www.eaaci.org/documents/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf
 - Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
 - Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
 - Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):167–172. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x
 - Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):419–424. doi: 10.1111/pai.12552
 - Protudjer JL, Vetander M, Kull I, et al. Food-related symptoms and food allergy in Swedish children from early life to adolescence. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166347. doi: 10.1371/journal.pone.0166347
 - Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):248–264. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001
 - Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(1):62–75. doi: 10.1111/all.12305
 - Kozulina IE, Kurbacheva OM, Ilina NI. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Russian Journal of Allergy*. 2014;(3):3–10 (In Russ.).
 - Protocol for the management of children with food allergies*. Clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatrician; 2018 (In Russ.).
 - Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation*. Moscow: Pediatrician; 2019 (In Russ.).
 - Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(1):76–86. doi: 10.1111/all.12333
 - Bird JA, Leonard S, Groetch M, et al. Conducting an Oral Food Challenge: an Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):75–90.e17. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.029
 - Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weiser BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(7):690–697. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x
 - Sampson HA, van Wijk RG, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260–1274. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.017
 - Kansen HM, Le TM, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):527–537. doi: 10.1111/pai.12905
 - Macharadze DS, Balabolkin II. *Food allergy in children and adults: clinical picture, diagnosis, treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.).
 - Bird JA, Lack G, Perry TT. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):1–11. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.008
 - Akuete K, Guffey D, Israelsen RB, et al. Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):339–348.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.028
 - acaai.org [Internet]. Statement by the American College of Allergy, Asthma & Immunology, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, and the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Allergists respond to death of 3 year-old boy during oral food challenge. 2017 [cited 2018 Feb 05]. Available from: <https://acaai.org/allergists-respond-death-3-year-old-boy-during-oral-food-challenge>
 - Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy*. 2019;74(6):1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
 - Adkinson N Jr, Bochner BA, Burks W, et al. *Middleton's allergy: principles and practice*. 8th ed. Saunders; 2013. P. 1689–1699.
 - Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food

- challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int.* 2016;65(2):135–140. doi: 10.1016/j.alit.2015.10.010
26. allergenbureau.net [Internet]. Allergen Bureau. Summary of the VITAL Scientific Expert Panel recommendations. 2019 [cited 2020 Apr 15]. Available from: <http://www.allergenbureau.net/downloads/vital/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>
27. Westerhout J, Baumert JL, Blom WM, et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1290–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.046
28. Dunn Galvin A, Treneva M, Pampura A, et al. Quality of life associated with maternal anxiety disorder in Russian children and adolescents with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(1):78–84. doi: 10.1111/pai.13130
29. Dunn Galvin A, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, Hourihane JO. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:235–252. doi: 10.1159/000375106

Информация об авторах / Information about the authors

Левина Дарья Михайловна, клинический ординатор, ГБУЗ ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ
Адрес: Российская Федерация, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, д. 29.
E-mail: LevinaDasha95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7294>

Корсунский Илья Анатольевич, заведующий центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ, доктор медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, д. 29.
E-mail: iliakors@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

Мунблит Даниил Борисович, PhD, доцент, Национальный институт сердца и легких, Имперский колледж Лондона, Великобритания.
Адрес: UK St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk Place, Paddington, W2 1PG.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Daria M. Levina, Speranskiy Children Hospital Moscow MD, Specialist Trainee in Paediatrics.
Address: 29, Shmitovkii proezd, Moscow, 123317, Russian Federation.
E-mail: LevinaDasha95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7294>

Ilya A. Korsunskiy, Head of Allergy and Immunology Department, Speranskiy Children Hospital Moscow, MD, PhD.
Address: 29, Shmitovkii proezd, Moscow, 123317, Russian Federation.
E-mail: iliakors@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

Daniel Munblit, Honorary Senior Lecturer. Inflammation, Repair and Development Section, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, MD, PhD.
Address: UK St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk Place, Paddington, W2 1PG.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Левина Дарья Михайловна. Написание текста – Левина Дарья Михайловна. Редактирование – Мунблит Даниил Борисович, Корсунский Илья Анатольевич.

Все авторы внесли значительный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. [Информация об источниках финансирования](#)

Публикация не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Левина Дарья Михайловна является медицинским консультантом по вопросам детского питания на горячей линии компании Nestlé.

Корсунский Илья Анатольевич читал лекции для компаний Bayer и CSL Behring.

Мунблит Даниил Борисович получал гонорары от компаний Merck Sharp & Dohme и Bayer за образовательную деятельность (чтение лекций), а также возглавляет проект, финансируемый The European Cooperation in Science and Technology (COST).

Author contributions

Literature search – Levina Daria. Manuscript preparation – Levina Daria. Editing and supervision – Munblit Daniel and Korsunskiy Ilya.

All authors made a significant contribution to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding information

The publication had no internal or external funding.

Conflict of interest

Dr Levina provides consultations on infant feeding at Nestle hotline.

Dr Korsunskiy has given paid lectures for Bayer and CSL Behring.

Dr Munblit chairs COMFA project funded by the European Cooperation in Science and Technology (COST) and has given paid lectures for Merck Sharp and Dohme, and Bayer.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1355>

Диагностическая значимость аппликационного теста с ингаляционными аллергенами у больных аллергическими заболеваниями

© Е.В. Смольников¹, А.О. Литовкина¹, К.И. Колыхалова², О.Г. Елисютина¹, Е.С. Феденко¹¹ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); г. Москва, Российская Федерация

Эпидемический рост распространенности аллергических заболеваний в мире представляет большую социально-экономическую проблему. Аллергия возникает в результате сложного взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды и является системной Т2-зависимой воспалительной реакцией на аллерген. Большинство аллергических заболеваний протекают по Т2-зависимому типу аллергических реакций. Вместе с тем в развитии некоторых заболеваний, таких как атопический дерматит (АтД) и бронхиальная астма (БА), могут лежать разные типы гиперчувствительности, что требует пересмотра алгоритмов алергодиагностики. Атопический кожный аппликационный тест (АКАТ) может дать дополнительную информацию о возможной роли клеточно-опосредованного типа гиперчувствительности в патогенезе этих заболеваний. В статье представлен обзор современных данных о значимости АКАТ в диагностике кожной и респираторной аллергии.

Ключевые слова: аллергия; бронхиальная астма; атопический дерматит; Т2-иммунный ответ; клеточно-опосредованный тип гиперчувствительности; атопический кожный аппликационный тест

Для цитирования: Смольников Е.В., Литовкина А.О., Колыхалова К.И., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Диагностическая значимость аппликационного теста с ингаляционными аллергенами у больных аллергическими заболеваниями // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 30–37.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1355>

The role of atopy patch test with aeroallergens in allergic diseases diagnostics

© E.V. Smolnikov¹, A.O. Litovkina¹, K.I. Kolykhalova², O.G. Elisyutina¹, E.S. Fedenko¹¹ NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow; Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

Allergic diseases are increasingly becoming a global epidemic and pose a considerable and growing public health burden. Allergy is a systemic T2-dependent inflammatory reaction to an allergen that results from a complex interaction between genetic and environmental factors. Allergic diseases occur through a T2-dependent type of allergic reaction, some of them, in particular atopic dermatitis (AD) and asthma, develop involving different types of hypersensitivity or their combination and require revision of allergy diagnostics. Atopy patch test (APT) can be informative in establishing a role of cell-mediated hypersensitivity in pathogenesis of allergic diseases.

The review presents the recent data on the significance of APT in the diagnostics of skin and respiratory allergies.

Keywords: allergy; atopic dermatitis; asthma; T2-dependent inflammatory reaction; cell-mediated type of hypersensitivity; atopy patch test

For citation: Smolnikov EV, Litovkina AO, Kolykhalova KI, Elisyutina OG, Fedenko ES. The role of atopy patch test with aeroallergens in allergic diseases diagnostics. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):30–37.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1355>**Для корреспонденции**

Смольников Евгений Валентинович
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: qwertil2010@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

For correspondence

Eugenii V. Smolnikov
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: qwertil2010@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

Статья поступила 11.02.2020 г.
Received: 11.02.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
К.С. Павловой

Введение

Аллергия является системной воспалительной реакцией на аллерген, возникающей в результате сложного взаимодействия между генетическими факторами и окружающей средой. Отличительной особенностью классических IgE-опосредованных аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), пищевая аллергия (ПА), атопический дерматит (АтД), анафилаксия, являются реакции немедленного типа, обусловленные активацией тучных клеток и базофилов образующимися комплексами аллерген – IgE антитело. Вместе с тем результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли Т-лимфоцитов при таких заболеваниях, как атопический дерматит, БА и назальный полипоз [1, 2]. Показано, что аллергенспецифический IgE-ответ запускает активацию аллергенспецифических Т-лимфоцитов, принимая, таким образом, непосредственное участие в Т-клеточноопосредованном аллергическом воспалении [3, 4]. Результат такого типа взаимодействия приводит к дифференцировке наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в Т-хелперы 2-го типа (Th2), к секреции цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, повышенной продукции IgE и развитию различных связанных с ним воспалительных реакций [5, 6]. Интересен тот факт, что исследования, проведенные с не-IgE-реактивными фрагментами аллергенов, свидетельствуют о том, что поздняя фаза аллергического воспаления может протекать и без вовлечения IgE при таких заболеваниях, как БА, АР и АтД [7]. В литературных источниках последних лет все чаще фигурирует термин «Т2-зависимые заболевания», который характеризует участие не только IgE-опосредованной реактивности, но и клеточноопосредованного иммунного ответа в развитии аллергии. Т2-иммунный ответ характеризуется вовлечением в иммунный ответ помимо Th2-клеток с В-лимфоцитами еще и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, которые в свою очередь участвуют в активации клеточных факторов врожденного иммунитета, таких как эозинофилы, базофилы, тучные клетки, а также ИЛ-4 и/или ИЛ-13 активированные макрофаги. Т2-ответ ассоциирован с некоторыми клеточными медиаторами, такими как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13. Цитокины, синтезируемые эпителиальными клетками, тимический стромальный лимфопоэтин (ТСП), ИЛ-25, ИЛ-33 усиливают или опосредуют Т2-ответ. Отличительными признаками Т2-воспаления являются эозинофилия и гиперпродукция IgE, что доказывает участие этого механизма в развитии аллергии. Помимо классических аллергических заболеваний (БА, АР, ПА, АтД) Т2-воспаление принимает участие в патогенезе широкого спектра болезней с не до конца изученной этиологией, таких как хроническая крапивница, эозинофильный эзофагит, назальный полипоз, при которых отмечаются эозинофилия и повышение уровня IgE [5].

Выявление сенсibilизации к аллергенам есть ключевой аспект диагностики аллергических заболеваний. Согласно теории атопического марша, у детей раннего возраста к первым проявлениям атопии относятся АтД и ПА, позднее у них развиваются АР и БА. Причем стартовой сенсibilизацией у детей наиболее часто является сенсibilизация к пищевым аллергенам – белкам коровьего молока, яйца, сои и др., в более позднем возрасте развивается сенсibilизация к ингаляционным аллергенам – клещам домашней пыли, пыльце растений, а также к бактериальным и грибковым аллергенам.

Для выявления IgE-опосредованной аллергии традиционно применяются кожные prick-тесты с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми и грибковыми аллергенами, а также лабораторные методы диагностики для определения уровня аллергенспецифических IgE в сыворотке крови [8]. Как правило, у большинства больных аллергическими заболеваниями удается выявить спектр истинной сенсibilизации вышеперечисленными диагностическими методами, однако в некоторых случаях, в частности при тяжелых формах АтД и БА, эти классические диагностические приемы не всегда бывают информативными. Это объясняется тем, что патогенез АтД и БА не всегда ограничивается исключительно IgE-опосредованной гиперчувствительностью, в их основе лежит комплекс сложных взаимодействий между генетической предрасположенностью к аллергии, генетическими дефектами барьерной функции кожи и слизистых, факторами окружающей среды, патогенетическим влиянием инфекционных агентов, а также сложные иммунные механизмы [9]. В работах последних лет показано участие как IgE-опосредованного, так и клеточного иммунного ответа, причем чаще при хронических, тяжелых формах заболеваний, протекающих на инфекционном коморбидном фоне [5, 10].

В недавно проведенных исследованиях представлены доказательства роли Т-клеточноопосредованных иммунных механизмов в развитии респираторных и кожных симптомов аллергии, которые можно оценить аппликационным тестом, при этом результаты prick-тестов и определение аллергенспецифических IgE могут быть неинформативными [11].

Кожный аппликационный тест с ингаляционными аллергенами

Атопический кожный аппликационный тест – АКАТ (atopy patch test – АРТ) представляет собой диагностический прием нанесения на кожу тестируемого аллергена, способного вызвать реакцию гиперчувствительности замедленного типа (IV тип), опосредованную клеточными иммунными механизмами, которая проявляется экзематозной реакцией через 48–72 ч [12]. Аппликационные тесты

впервые были предложены Jadassohn в 1896 г. для диагностики аллергического контактного дерматита на лекарственные ртутьсодержащие препараты [13].

Попытки применения аппликационных тестов с аэроаллергенами у больных АтД впервые были предприняты американскими учеными Mitchell и соавт. в начале 80-х годов XX века [14]. В дальнейшем был проведен ряд исследований, в которых применялись нестандартизованные методы выполнения аппликационных проб, различавшиеся по способам аппликации и подготовки кожных покровов, по применению дополнительных веществ, которые позволяют увеличивать способность исследуемого аллергена проникать через кожу, например лаурилсульфата [15–17]. В 1989 г. Ring и соавт. разработали методику кожного аппликационного тестирования с ингаляционными аллергенами у лиц с АтД и ввели термин «atopy patch test». С использованием АКАТ впервые было показано, что аллергены клещей домашней пыли (*D. pteronyssinus*) способны вызывать экзематозные поражения кожи у больных АтД [12]. Позднее методика АКАТ была стандартизована в ряде многоцентровых исследований, были определены оптимальные концентрации аллергенов, вспомогательные вещества, временные интервалы, способы подготовки кожи и критерии оценки результатов. В нескольких многоцентровых исследованиях проводилось сравнение положительных результатов АКАТ с другими диагностическими методами – данные анамнеза, prick-тесты, определение уровня аллергенспецифических IgE радиоаллергосорбентными тестами (РАСТ). При сравнении полученных результатов выявлено, что в исследуемой когорте больных АтД частота положительных результатов

АКАТ варьировала от 39% с аллергеном клещей домашней пыли (КДП) до 11% с аллергеном пыльцы березы. Также было установлено, что только у 7% пациентов с АтД одновременно были выявлены положительные результаты АКАТ, prick-тестов и наличие аллергенспецифических IgE, тогда как положительные результаты АКАТ, но отрицательные результаты prick-тестов и отсутствие аллергенспецифических IgE в сыворотке крови отмечено у 17% больных. Авторы этого исследования сделали вывод, что постановка АКАТ с ингаляционными аллергенами может расцениваться как дополнительный метод диагностики *in vivo* наряду с prick-тестами и определением аллергенспецифических IgE [18, 19].

В 2003 г. Европейской целевой группой по АтД [European Task Force of Atopic Dermatitis (ETFAD)] были разработаны противопоказания, критерии оценки для постановки АКАТ с ингаляционными и пищевыми аллергенами, которые применяются до настоящего времени и считаются надежными с учетом чувствительности, специфичности и воспроизводимости метода [20, 21] (см. таблицу).

Иммунологические механизмы АКАТ

На протяжении последних десятилетий была продемонстрирована способность АКАТ воспроизводить патофизиологические механизмы АтД. Биопсия показала, что через 24 ч после аппликации аллергена КДП происходила инфильтрация кожи Th2-лимфоцитами, секреторирующими ИЛ-4 и ИЛ-13, а через 48 ч появлялись воспалительные дендритные эпидермальные клетки, и цитокиновый профиль менялся на Th1-тип с преимущественным присутствием IFN- γ , что и происходит в типичных очагах хронического воспаления при АтД [22].

Таблица. Противопоказания, протокол и оценка результатов АКАТ, согласно рекомендациям ETFAD [21]

Противопоказания для АКАТ	<ul style="list-style-type: none"> • Применение топических глюкокортикостероидов (ТГКС) в период за 7 дней до постановки теста • Терапия ультрафиолетовым облучением за 4 нед до тестирования • Применение пероральных ГКС • Применение системной иммуносупрессивной терапии (циклоспорин А, такролимус и т. д.) • Прием антигистаминных препаратов в период за 5 дней до проведения теста
Протокол КАТ	<ul style="list-style-type: none"> • Место постановки теста – кожа верхней части спины • Недопустимо резкое удаление клейкой ленты или обработка кожи ацетоном для исключения неспецифического раздражения кожи • Использование 12-миллиметровых камер Финна (емкостей из алюминия или полипропилена) на специальной клейкой ленте на основе поликрилата (Scanpor), исключающее раздражение кожи • Использование очищенных аллергенов, измеряемых в биологических единицах или по содержанию главного аллергена (мкг/мл) • Использование вазелина в качестве основного вещества-носителя • Интерпретация результатов через 48–72 ч
Оценка результатов АКАТ	<ul style="list-style-type: none"> • «–» – отрицательный • «?» – сомнительный (только эритема) • «+» – эритема, инфильтрация • «++» – эритема, единичные папулы • «+++» – эритема, множественные распространенные папулы • «++++» – эритема, везикулезные высыпания

Кроме того, с использованием иммуногистохимического анализа были обнаружены IgE на клетках Лангерганса в биоптатах кожи, взятых как из участков положительного АКАТ с аллергенами КДП, так и из участков визуально неизменной кожи, что подтверждает роль IgE несущих клеток Лангерганса в развитии реакции воспаления в месте постановки АКАТ [22, 23].

Роль АКАТ в диагностике кожной и респираторной аллергии

Ингаляционные аллергены представляют особый интерес в патогенезе АтД. Одним из основных аргументов, указывающих на то, что ингаляционные аллергены действительно важны в развитии АтД, является улучшение состояния кожи при уменьшении экспозиции аллергенов и, наоборот, ухудшение при контакте с причинно-значимыми аллергенами [24]. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациентов с АтД и сенсibilизацией к аллергенам пыльцы злаковых трав подвергали воздействию пыльцы ежи сборной в условиях провокационной камеры в течение четырех часов двух последовательных дней. Концентрация пыльцы составляла 4000 пылевых зерен/м³. Было отмечено ухудшение состояния у большинства пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой. Данное исследование позволило подтвердить концепцию контактного воздействия пылевых аллергенов, способных вызвать обострение заболевания у больных АтД с сенсibilизацией к этим аллергенам, но не респираторных симптомов [25].

На основании результатов проведенных исследований можно полагать, что АКАТ играет важную роль в идентификации причинно-значимых аллергенов у лиц с АтД, при котором клеточноопосредованная гиперчувствительность имеет не менее важное значение, чем IgE-зависимое воспаление. Поэтому недостаточно проведения диагностики, направленной на определение только немедленного типа аллергической реакции и включающей кожные тесты (скарификационные, prick-тесты) с ингаляционными аллергенами и лабораторные методы выявления аллергенспецифических IgE.

В ряде исследований показано, что АКАТ отражает характер иммунных реакций при АтД. Имеются сообщения о положительных результатах АКАТ у пациентов с аллергенспецифической пролиферацией Т-клеток и экспрессией активационных маркеров в периферической крови *in vitro* на стимуляцию аллергенами клещей домашней пыли, эпидермальными аллергенами и пылевыми аллергенами [26]. Постановка АКАТ у лиц с АтД вызывала миграцию воспалительных эпидермальных дендритных клеток в место реакции на аллерген. Трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) значительно увеличивалась через 48 и 72 ч на участках кожи, где выполнялся АКАТ,

по сравнению с контрольной группой. Хорошо известно, что у лиц с респираторными аллергическими заболеваниями без АтД в анамнезе сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли происходит через респираторный тракт и приводит к развитию Th2-иммунного ответа с последующей продукцией аллергенспецифических IgE. Эта сенсibilизация характеризуется положительными результатами prick-тестов и наличием аллергенспецифических IgE. У больных АтД, напротив, при экспозиции клещей домашней пыли внутри помещений в обычных концентрациях главный аллерген клеща *D. pteronissinus* (Der p 1) проникает через поврежденный эпидермальный барьер. Проникновению аллергена способствуют его протеолитическая активность и наличие филаггринзависимой дисфункции эпидермального барьера. Действуя контактным путем, аллерген КДП способен инициировать обострение АтД, однако такая реакция отличается по механизму от реакции немедленного типа, лежащей в основе респираторных аллергических заболеваний, что подтверждается положительным результатом АКАТ с аллергеном КДП, но отрицательными prick-тестами и отсутствием аллергенспецифических IgE в сыворотке крови [27].

У некоторых пациентов с установленным диагнозом «неаллергический АтД», отрицательными результатами prick-тестов и отсутствием аллергенспецифических IgE (метод ImmunoCAP, Phadia) к ингаляционным аллергенам был проведен АКАТ с пылевыми аллергенами и аллергенами КДП и получен положительный результат. Данные исследования приоткрывают завесу над «неаллергическим АтД», поскольку ранее пациентов с отрицательными результатами prick-тестов и отсутствием аллерген-специфических IgE относили к больным с «неаллергическим» АтД [28].

Опубликованы результаты исследований, демонстрирующих роль АКАТ у пациентов с респираторной аллергией. Guler и соавт. сообщили, что 25% детей с АР или БА и отсутствием АтД в анамнезе наряду с положительными результатами prick-тестов с аллергенами *D. pteronyssinus* имели положительные результаты АКАТ с аллергенами КДП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в развитии респираторных симптомов аллергии также принимают участие клеточноопосредованные механизмы гиперчувствительности [29].

В исследовании, опубликованном Fuiano и соавт. в 2008 г., приняли участие 297 детей (178 мальчиков и 119 девочек), которые были разделены на 4 группы: 39 детей с АтД, 78 детей с АтД и респираторными аллергическими заболеваниями (АР и БА), 131 ребенок с АтД в анамнезе и респираторными аллергическими заболеваниями, 49 детей в качестве контрольной группы [30]. Всем пациентам были выполнены prick-тесты и АКАТ с экстрактом аллергенов КДП. Преимущественно

положительные результаты АКАТ обнаруживались у пациентов с АтД ($p < 0,001$) по сравнению с другими группами больных. Многофакторный анализ показал высокие значения отношения шансов (ОШ) относительно вероятности наличия АтД у пациентов с положительными результатами АКАТ (ОШ 21,9). Такая вероятность была отмечена у пациентов с АтД и респираторными симптомами (ОШ 21,9) и у пациентов с респираторными симптомами и АтД в анамнезе (ОШ 22,8) [28]. Авторы предположили, что иммунные механизмы, лежащие в основе положительного АКАТ, связаны с патогенезом развития АтД. В другом исследовании, включающем 465 детей (279 мальчиков и 186 девочек) в возрасте от 0,4 до 17,6 года (в среднем $6,6 \pm 3,8$ года), было выполнено то же разделение на группы, что и в предыдущем исследовании: группа А – с АтД (40 пациентов); группа В – с АтД и респираторными симптомами (156 пациентов); группа С – с респираторными симптомами и АтД в анамнезе (203 пациента); контрольная группа только с респираторными симптомами (66 пациентов). Положительный АКАТ с аллергенами клещей домашней пыли встречался достоверно чаще в группах с АтД (группы А и В) или с АтД в анамнезе (группа С), чем в контрольной группе, тогда как больных с положительными prick-тестами и наличием аллергенспецифических IgE, выявленных радиоаллергосорбентным тестом, было значительно больше в контрольной группе [30]. Полученные существенные различия в ответ на АКАТ у пациентов с разными клиническими проявлениями аллергии позволяют предположить, что иммунные механизмы, лежащие в основе клинических проявлений гиперчувствительности к аллергенам КДП, относятся к разным типам иммунологических реакций.

В другое исследование были включены 468 детей и подростков с респираторными симптомами с АтД или без него в анамнезе и 53 ребенка в контрольную группу. Всем участникам исследования были выполнены prick-тесты, АКАТ и измерены аллергенспецифические IgE к ингаляционным аллергенам (аллергены пыльцы трав, пыльцы кипариса, пыльцы сорных трав, споры плесневых грибов, аллергены клещей домашней пыли и эпидермальные аллергены) методом РАСТ. Для каждого теста были рассчитаны специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения. АКАТ имел специфичность 98,2%, положительную прогностическую ценность 99,2% и отрицательную прогностическую ценность 16,1%, по сравнению с 94,3, 96,8 и 11% для prick-тестов; 96,2, 97,9 и 11,5% для аллергенспецифических IgE в сыворотке крови соответственно. Исходя из полученных результатов, авторы предположили, что у пациентов с АтД и респираторными симптомами, сенсibilизированных к ингаляционным аллергенам, АКАТ имеет более значимую диагностическую ценность по сравнению с prick-тестами и определением аллергенспецифических IgE in vitro [31].

Zhao и соавт. оценивали частоту положительных результатов АКАТ с аллергенами клещей *Dermatophagoides* у студентов-добровольцев из университета в Пекине. Всего в исследовании принял участие 201 человек, из них положительные АКАТ имели 25,9%. Только у 13,6% студентов без АтД, ринита и БА в анамнезе результат АКАТ оказался положительным, тогда как у студентов с ринитом или БА в анамнезе он оказался положительным в 56,1% случаев ($p < 0,05$). Это подтверждает, что АКАТ с аллергенами клещей домашней пыли имеет важное диагностическое значение не только у больных с АтД, но и с респираторной аллергией [32].

В одном из исследований показано, что инъекции коротких линейных пептидов главного аллергена кошки Fel d 1, содержащих эпитопы Т-клеток и не обладающих IgE-реактивностью, способны непосредственно вызывать позднюю фазу аллергического воспаления у пациентов с БА [33]. Последующие исследования продемонстрировали, что при наличии АтД в анамнезе отмечается высокий риск развития заболеваний с Т-клеточноопосредованной гиперчувствительностью, в том числе АР и БА [34].

В клиническом исследовании Самрана и соавт. использованы для постановки АКАТ гипоаллергенные Т-клеточные эпитопы, содержащие фрагменты главного аллергена пыльцы березы Bet v 1 для выявления IgE-независимого Т-клеточноопосредованного ответа в коже у пациентов с аллергией на пыльцу березы и с различными клиническими проявлениями, без аллергии на пыльцу березы, но с аллергией к другим аллергенам, и у пациентов без атопии [10]. В ходе исследования установлено, что у 11 (73%) из 15 пациентов с аллергией к пыльце березы и АтД результат АКАТ с rBet v 1 оказался положительным, у 10 пациентов (66,6%) отмечались поздние экзематозные реакции на смесь гипоаллергенных фрагментов rBet v 1, что свидетельствует о Т-клеточно-опосредованном механизме реакции при кожном аппликационном тестировании. Авторы пришли к выводу, что не-IgE-опосредованные механизмы могут играть важную роль при хроническом аллергениндуцированном воспалении кожи. Неожиданным оказался тот факт, что Т-клеточноопосредованный тип гиперчувствительности отмечался у 4 (80%) из 5 пациентов, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом и аллергией к пыльце березы, но без явлений АтД в анамнезе. Вместе с тем у пациентов с аллергией к пыльце березы и АтД отмечалась высокая пролиферация Т-клеток с экспрессией хемокиновых рецепторов, таких как кожный лимфоцитарный антиген (CLA⁺) и хемокиновый рецептор 4-го типа (CCR4⁺) по сравнению с пациентами без АтД, но с аллергией к пыльце березы. Исходя из результатов этого исследования, можно сделать вывод, что гипоаллергенные фрагменты rBet v 1 инициируют Т-клеточноопосредованные реакции не только у

пациентов с АтД и с аллергией к пыльце березы, но также и у лиц без АтД, но с респираторными проявлениями, что можно установить только при постановке АКАТ [10].

Заключение

Таким образом, несмотря на общеизвестный факт, что в основе большинства аллергических заболеваний ключевую роль играет Th2-зависимый тип реакций, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что клеточноопосредованные реакции также могут вносить существенный вклад в патогенез развития этих заболеваний. Данные литературы демонстрируют важность проведения АКАТ с ингаляционными аллергенами у пациентов с разными аллергическими заболеваниями. При помощи использования АКАТ можно получить важные данные о характере иммунного ответа у пациентов с аллергией, опосредованной аэроаллергенами.

Недооценка диагностической значимости АКАТ может приводить к гиподиагностике аллергии, что особенно важно для такого заболевания, как АтД. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали, что АКАТ с аллергенами может быть положительным также у пациентов с респираторной аллергией. В некоторых случаях только положительные результаты АКАТ при отсутствии данных за IgE-обусловленную сенсибилизацию к ингаляционным аллергенам позволяют установить аллергическую природу заболевания и выявить причинно-значимые аллергены, что обуславливает необходимость пересмотра стандартных методов алергодиагностики и включения данного теста в алгоритм алергологического обследования больных аллергическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2009. Vol. 129. P. 1878–1891. doi: 10.1038/jid.2009.71
2. Murphy D.M., O'Byrne P.M. Recent advances in pathophysiology of asthma // *Chest*. 2010. Vol. 137. P. 1417–1426. doi: 10.1378/chest.09-1895
3. Novak N., Bieber T., Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004. Vol. 4. P. 263–269. doi: 10.1007/s11882-004-0069-2
4. Van Neerven R.J., Knol E.F., Eijraes A., Wurtzen P.A. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy // *Int Arch Allergy Immunol*. 2006. Vol. 140. P. 119–129. doi: 10.1159/000094714
5. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozji G., Stahl N., Yancopoulos 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
6. Lloyd C.M., Snelgrove R.J. Type 2 immunity: expanding our view // *Sci Immunol*. 2018. Vol. 3. N 25. P. eaat1604. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1604
7. Campana R., Mothes N., Rauter I., Vrtala S., Reininger R., Focke-Tejkl M., et al. Non-IgE-mediated chronic allergic skin inflammation revealed with rBet v 1 fragments // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 528–530. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.014
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний / под ред. Хайтова Р.М., Ильиной Н.И. М., 2014.
9. Kapur S., Watson W., Carr S. Atopic dermatitis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018. Vol. 12. N Suppl 2. P. 52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6
10. Campana R., Moritz K., Marth K., Neubauer A., Huber H., Henning R., et al. Frequent occurrence of T-cell mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. N 2. P. 601–609.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.042
11. Fuiano N., Diddi G., Delvecchio M., Incorvaia C. Diagnostic performance of the atopy patch test with inhalant allergens // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015. Vol. 25. N 1. P. 34–39.
12. Ring J., Kunz B., Bieber T., et al. The “atopy patch test” with aeroallergens in atopic eczema (Abstr.) // *J Allergy Clin Immunol*. 1989. Vol. 82. P. 195.
13. Jadassohn J. Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen, Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Fünfter Congress; 1895; Graz. Vienna : Braunmuller, 1896. p. 106. (In German)
14. Mitchell E.B., Crow J., Chapman M.D., Jouhal S.S., Pope F.M., Platts-Mills T.A. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis // *Lancet*. 1982. Vol. 1. N 8264. P. 127–130.
15. Reitamo S., Visa K., Kähönen K., Käyhkö K., Lauerma A.I., Stubb S., et al. Patch test reactions to inhalant allergens in atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989. Vol. 144. P. 119–121.
16. Reitamo S., Visa K., Kähönen K., Käyhkö K., Stubb S., Salo O.P. Eczematous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens // *Br J Dermatol*. 1986. Vol. 114. N 3. P. 303–309.
17. Adinoff A.D., Tellez P., Clark R.A. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity // *J Allergy Clin Immunol*. 1988. Vol. 81. N 4. P. 736–742.
18. Darsow U., Laifaoui J., Kerschenlohr K., Wollenberg A., Przybilla B., Wuthrich B., et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study // *Allergy*. 2004. Vol. 59. P. 1318–1325.
19. Darsow U., Vieluf D., Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study // *J Am Acad Dermatol*. 1999. Vol. 40. N 2. Pt. 1. P. 187–193. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70186-6
20. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., Taieb A., Werfel T., Oranje A., et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24. N 3. P. 317–328. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
21. Walter A., Seegräber M., Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. Vol. 56. N 1. P. 19–31. doi: 10.1007/s12016-018-8687-y
22. Sager N., Feldmann A., Schilling C., Kreitsch P., Neumann C. House dust mite specific T-cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: frequency and lymphokine profile in the allergen patch test // *J Allergy Clin Immunol*. 1992. Vol. 89. N 4. P. 801–810.
23. Langeveld-Wildschut E.G., Bruijnzeel P.L., Mudde G.C., Versluis C., Van Ieperen-Van Dijk A.G., Bihari I.C., et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 105. N 5. P. 1008–1016.
24. Fuiano N., Incorvaia C. The atopy patch test: is it time to re-define its significance? // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 106. N 4. P. 278–282. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.004
25. Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., Kapp A., Roesner L.M., Karch A. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pol-

- len exposure in an environmental challenge chamber // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. N 1. P. 96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
26. Wistokat-Wülfing A., Schmidt P., Darsow U., Ring J., Kapp A., Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T-lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis // *Clin Exp Allergy*. 1999. Vol. 29. N 4. P. 513–521.
 27. Huss-Marp J., Eberlein-König B., Breuer K., Mair S., Ansel A., Darsow U. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals // *Clin Exp Allergy*. 2006. Vol. 36. N 3. P. 338–345. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x
 28. Kerschenlohr K., Decard S., Darsow U., Ollert M., Wollenberg A. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in “intrinsic” atopic dermatitis patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 111. N 1. P. 195–197.
 29. Guler N., Kirerleri E., Tamay Z., Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite // *Pediatr Allergy Immunol*. 2006. Vol. 17. N 5. P. 346–350.
 30. Fuiano N., Incorvaia C., Prodam F., Procaccini D.A., Bona G. Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis syndrome and respiratory symptoms // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008. Vol. 101. N 2. P. 174–178. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60206-2
 31. Fuiano N., Fusilli S., Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy // *Eur J Pediatr*. 2010. Vol. 169. N 7. P. 819–824. doi: 10.1007/s00431-009-1118-6
 32. Zhao J., Li L.F. Atopy patch test to Dermatophagoides mix in a self-selected population in Beijing // *Dermatitis*. 2013. Vol. 24. N 2. P. 82–84. doi: 10.1097/DER.0b013e318284da20
 33. Haselden B.M., Kay A.B., Larché M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T-cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions // *J Exp Med*. 1999. Vol. 189. N 12. P. 1885–1894. doi: 10.1084/jem.189.12.1885
 34. Fuiano N., Incorvaia C. Utility of the atopy patch test in the diagnosis of allergic rhinitis // *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016. Vol. 28. N 86. P. 169–175.
- REFERENCES
1. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1878–1891. doi: 10.1038/jid.2009.71
 2. Murphy DM, O’Byrne PM. Recent advances in pathophysiology of asthma. *Chest*. 2010;137:1417–1426. doi: 10.1378/chest.09-1895
 3. Novak N, Bieber T, Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4:263–269. doi: 10.1007/s11882-004-0069-2
 4. Van Neerven RJ, Knol EF, Eijnaes A, Wurtzen PA. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:119–129. doi: 10.1159/000094714
 5. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
 6. Lloyd CM, Snelgrove RJ. Type 2 immunity: expanding our view. *Sci Immunol*. 2018;3(25):eaat1604. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1604
 7. Campana R, Mothes N, Rauter I, Vrtala S, Reininger R, Focke-Tejkl M, et al. Non-IgE-mediated chronic allergic skin inflammation revealed with rBet v 1 fragments. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:528–530. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.014
 8. Khaitov RM, Il’ina NI, editors. *Federal’nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike allergicheskikh zabolevanii*. Moscow; 2014. (In Russ).
 9. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6
 10. Campana R, Moritz K, Marth K, Neubauer A, Huber H, Henning R, et al. Frequent occurrence of T-cell mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):601–609.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.042
 11. Fuiano N, Diddi G, Delvecchio M, Incorvaia C. Diagnostic performance of the atopy patch test with inhalant allergens. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):34–39.
 12. Ring J, Kunz B, Bieber T, et al. The “atopy patch test” with aeroallergens in atopic eczema (Abstr.). *J Allergy Clin Immunol*. 1989;82:195.
 13. Jadassohn J. Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen, Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Fünfter Congress; 1895; Graz. Vienna: Braunmuller; 1896. p. 106.
 14. Mitchell EB, Crow J, Chapman MD, Jouhal SS, Pope FM, Platts-Mills TA. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet*. 1982;1(8264):127–130.
 15. Reitamo S, Visa K, Kähönen K, Käyhkö K, Lauerma AI, Stubb S, et al. Patch test reactions to inhalant allergens in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;144:119–121.
 16. Reitamo S, Visa K, Kähönen K, Käyhkö K, Stubb S, Salo OP. Eczematous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens. *Br J Dermatol*. 1986;114(3):303–309.
 17. Adinoff AD, Tellez P, Clark RA. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(4):736–742.
 18. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy*. 2004;59:1318–1325.
 19. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):187–193. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70186-6
 20. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):317–328. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
 21. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):19–31. doi: 10.1007/s12016-018-8687-y
 22. Sager N, Feldmann A, Schilling C, Kreitsch P, Neumann C. House dust mite specific T-cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(4):801–810.
 23. Langeveld-Wildschut EG, Bruijnzeel PL, Mudde GC, Versluis C, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bihari IC, et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):1008–1016.
 24. Fuiano N, Incorvaia C. The atopy patch test: is it time to redefine its significance? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(4):278–282. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.004
 25. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
 26. Wistokat-Wülfing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T-lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(4):513–521.
 27. Huss-Marp J, Eberlein-König B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and

- healthy individuals. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):338–345. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x
28. Kerschenlohr K, Decard S, Darsow U, Ollert M, Wollenberg A. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in “intrinsic” atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):195–197.
 29. Guler N, Kiererler E, Tamay Z, Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):346–350.
 30. Fuiano N, Incorvaia C, Prodam F, Procaccini DA, Bona G. Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis syndrome and respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):174–178. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60206-2
 31. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy. *Eur J Pediatr*. 2010;169(7):819–824. doi: 10.1007/s00431-009-1118-6
 32. Zhao J, Li LF. Atopy patch test to *Dermatophagoides* mix in a self-selected population in Beijing. *Dermatitis*. 2013;24(2):82–84. doi: 10.1097/DER.0b013e318284da20
 33. Haselden BM, Kay AB, Larché M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T-cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J Exp Med*. 1999;189(12):1885–1894. doi: 10.1084/jem.189.12.1885
 34. Fuiano N, Incorvaia C. Utility of the atopy patch test in the diagnosis of allergic rhinitis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28(86):169–175.

Информация об авторах / Information about the authors

Смольников Евгений Валентинович, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: qwertil2010@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

Литовкина Алла Олеговна, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: dr.litovkina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>

Колыхалова Ксения Игоревна, студентка, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2.

E-mail: kolychalovaaa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-5566>

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 ш., 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, доктор медицинских наук, профессор.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Eugenii V. Smolnikov, Graduate student in the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: qwertil2010@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

Alla O. Litovkina, Graduate student in the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: dr.litovkina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>

Ksenia I. Kolykhalova, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8, b. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

E-mail: kolychalovaaa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-5566>

Olga G. Elisyutina, Leading researcher of the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Elena S. Fedenko, Head of the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc, professor.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Участие авторов

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

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

Информация об источниках финансирования

Публикация не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

K.I. Kolykhalova, A.O. Litovkina contributed to data collection, interpreted the results; E.V. Smolnikov drafted the manuscript. E.S. Fedenko, O.G. Elisyutina edited the draft of the manuscript. All authors made a significant contribution to the manuscript preparation, and approved it before the publication.

Funding information

The publication 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/RJA1398>

Современные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии

© С.Ю. Петрова, С.В. Хлгтян, В.М. Бержец, Н.С. Петрова, О.В. Радикова

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова;
г. Москва, Российская Федерация

В обзорных работах отечественных и зарубежных авторов рассматриваются различные подходы к пониманию формирования иммунологической и клинической толерантности, индуцируемой аллергенспецифической иммунотерапией (АСИТ). Несмотря на разнообразие теоретического материала, механизм формирования реакции иммунной системы после АСИТ остается не вполне ясным.

Целью настоящего обзора является анализ имеющихся современных представлений о механизмах формирования изменений реактивности организма в ответ на аллерген после АСИТ. Известно, что тип реагирования на антиген определяется дозой последнего. При АСИТ низкими дозами аллергена формируется толерантность к антигену в отсутствие воспаления, что, по-видимому, связано с активацией специфических рецепторов высокого сродства на клетках иммунной системы. Высокие дозы аллергена при АСИТ, вероятно, приводят к перестройке рецепторных структур клеток, вызывая снижение их количества путем интернализации либо ослабляя их чувствительность к избыточному сигналу (десенситизация). Вследствие уменьшения количества рецепторов и/или потери ими чувствительности изменяется ответ на антиген по принципу негативной регуляции, реализуемой на уровне рецепторного или пострецепторного механизма. Формирование противовоспалительного цитокинового ответа на антиген способствует дифференцировке наивных Т-клеток в адаптивные Т-регуляторные клетки (aTreg). Супрессирующее влияние Treg на клетки иммунной системы затрагивает эффекторные Th, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, В-клетки, дендритные клетки. Происходящие иммунологические сдвиги формируют новый тип толерантного реагирования на аллерген, а именно изменение типа иммуноглобулинов с IgE на IgG и IgA и новые фенотипы Т- и В-клеток памяти.

Ключевые слова: IgE-опосредованные заболевания; аллергены; аллергенспецифическая иммунотерапия; десенситизация; Т-регуляторные клетки; В-регуляторные клетки; гистаминовые рецепторы; тучные клетки

Для цитирования: Петрова С.Ю., Хлгтян С.В., Бержец В.М., Петрова Н.С., Радикова О.В. Современные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 38–45. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1398>

Modern ideas about mechanisms of allergen-specific immunotherapy

© S.Yu. Petrova, S.V. Khlgtian, V.M. Berzhets, N.S. Petrova, O.V. Radikova

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Moscow, Russian Federation

Reviews of domestic and foreign authors consider different approaches to understanding the formation of immunological and clinical tolerance induced by allergen-specific immunotherapy (ASIT). Despite the wide variety of theoretical research, the mechanism of the body's immune system's response to ASIT remains unclear.

The aim of this review is to analyze the current understanding of the mechanisms of formation of changes in the body's reactivity in response to an allergen after ASIT. It is known that the type of response to the antigen is determined by its dose. In low-dose ASIT tolerance to the antigen is formed in the absence of inflammation, which is apparently associated with the activation of specific high-affinity receptors on cells of the immune system. High doses of allergen in ASIT probably lead to a rearrangement of cellular receptors, causing a decrease in their number by internalization or a weakening of their sensitivity to an excessive signal (desensitization). Due to a decrease in the number of receptors and / or their loss of sensitivity, the response to the antigen changes according to the principle of negative regulation,

Для корреспонденции

Петрова Станислава Юрьевна
Российская Федерация, 105064, г. Москва,
Малый Казенный пер., д. 5а.
E-mail: petrovastanislava@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

For correspondence

Stanislava Yu. Petrova
5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064,
Russian Federation.
E-mail: petrovastanislava@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Статья поступила 15.09.2020 г.
Received: 15.09.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
Е.А. Латышевой

implemented at the level of receptor or postreceptor mechanisms. The formation of an anti-inflammatory cytokine response to antigen contributes to the differentiation of naive T cells into inducible regulatory T cells (iTreg). The suppressing effect of Treg on immune system cells affects Th effector cells, mast cells, basophils, eosinophils, B cells, and dendritic cells.

The occurring immunological shifts form a new type of tolerant response to the allergen, namely, the change in the type of immunoglobulins from IgE to IgG and IgA and new phenotypes of T memory and B memory cells.

Keywords: IgE-mediated diseases; allergens; allergen-specific immunotherapy; desensitization; regulatory T cells; regulatory B cells; histamine receptors; mast cells

For citation: Petrova SYu, Khlgatian SV, Berzhets VM, Petrova NS, Radikova OV. Modern ideas about mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):38–45. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1398>

Введение

IgE-опосредованные реакции лежат в основе патогенеза многих аллергических заболеваний, обусловленных генетическими нарушениями и/или влиянием повреждающего действия факторов внешней среды на функционирование иммунной системы [1].

Развитие патологического процесса приводит к функциональным и/или количественным изменениям соотношений взаимосвязанных между собой популяций клеток адаптивного звена иммунитета. Основной иммунологический сдвиг прослеживается в дисбалансе регуляторных влияний между клетками Т-хелперами 1-го типа (Th1), Т-хелперами 2-го типа (Th2) и Т-регуляторными клетками (Treg) с превалированием Th2. Результатом иммунопатологических сдвигов являются изменения соотношений уровней цитокинов IL4/IFN- γ и IL4/IL10 со смещением в сторону IL4. В конечном итоге данные нарушения приводят к переключению синтеза антител на IgE в В-клетке и запуску дальнейших иммунологических, патохимических и патофизиологических стадий аллергического процесса, приводящих к повреждению тканей организма [1–5].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным примером противоаллергического лечения, воздействующего на патогенетические звенья IgE-зависимого аллергического процесса. АСИТ после завершения курса лечения имеет длительный профилактический эффект, что обусловлено изменением характера иммунного ответа организма на аллерген [6].

В обзорных работах отечественных и зарубежных авторов рассматриваются различные подходы к пониманию формирования иммунологической и клинической толерантности, индуцируемой АСИТ, и механизмов изменения реактивности организма в ответ на аллерген после проведения АСИТ. В частности, теоретические аспекты АСИТ отражены в ряде работ [7–12].

Несмотря на разнообразие теоретического материала, механизм формирования реакции иммунной

системы организма после АСИТ остается не вполне ясным.

Целью настоящего обзора является анализ имеющихся современных представлений о механизмах формирования изменений реактивности организма в ответ на аллерген после АСИТ.

Основные положения формирования иммунологической толерантности при АСИТ

Согласно данным литературы, АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность (рис. 1) [10].



Рис. 1. Механизмы АСИТ по Jutel и соавт., 2016 [10]; Akdis и соавт., 2015 [7]

Механизмы АСИТ включают в себя очень ранние эффекты десенсибилизации, ингибирования миграции и подавления высвобождения медиаторов из эозинофилов, базофилов, тучных клеток [6, 7], модуляцию Т- и В-клеточных реакций и связанных с ними изоформ антител [8, 9, 11, 12].

Механизмы быстрой десенсибилизации

Известно, что тип реагирования на антиген определяется дозой последнего [4, 13, 14]. При АСИТ низкими дозами аллергена формируется толерантность к антигену в отсутствие воспаления, что, по-видимому, связано с активацией специфич-

ческих рецепторов высокого сродства на клетках иммунной системы [4, 13]. Высокие дозы аллергена при АСИТ, вероятно, приводят к перестройке рецепторных структур клеток, вызывая снижение их количества путем интернализации либо ослабляя их чувствительность к избыточному сигналу (десенситизация). Вследствие уменьшения количества рецепторов и/или потери ими чувствительности изменяется ответ на антиген по принципу негативной регуляции, реализуемой на уровне рецепторного или пострецепторного механизмов [2, 15–19]. Примером перестройки рецепторных структур может быть снижение дегранулирующей способности тучных клеток и базофилов после первой и последующих инъекций АСИТ [7]. Вероятно, временная десенситизация тучных клеток может быть результатом интернализации клеточных рецепторов [16].

Одним из основных медиаторов, высвобождаемых эффекторными клетками при стимуляции их аллергеном, является гистамин. Гистамин участвует в возникновении симптомов аллергических кожных заболеваний (экземы, крапивницы) и аллергических ринитов, а системное высвобождение гистамина связывают с развитием анафилаксии (шока) [7, 20]. Действие гистамина опосредовано гистаминовыми рецепторами (HRs). В организме имеется четыре типа HRs. Тип активирующегося рецептора HRs и интенсивность его экспрессии имеют решающее значение для характера иммунного ответа [21]. Воздействие гистамина на HRs1 активирует провоспалительные свойства клетки [22, 23]. В свою очередь полагают, что толерогенные иммунные реакции могут быть опосредованы активацией HRs2 [7, 21].

В литературе имеются данные об изменении экспрессии HRs2 на Th2-клетках при АСИТ [17]. Известно также, что после ужалений пчелами у здоровых индивидуумов экспрессия HR2 увеличивалась исключительно на Т-клетках, секретирующих интерлейкин (ИЛ)-4, и не изменялась на Т-клетках, секретирующих интерферон (ИФН)- γ или ИЛ-10 [24]. Стимуляция HRs2 гистамином, выделяемым тучными клетками, вызывает продукцию ИЛ-10 дендритными клетками (ДК) [21, 24] и Th2 [22, 24], усиливает подавляющую активность трансформирующего ростового фактора β (transforming growth factor β – TGF- β) на Т-клетках, ингибирует секрецию ИЛ-4 и ИЛ-13 Th2-клетками и пролиферацию данного типа клеток [8, 17, 24, 25].

Показано, что медиаторы анафилаксии (гистамин и лейкотриены) высвобождаются во время АСИТ в дозах, не вызывающих системного анафилактического ответа [4]. В свою очередь их фрагментарное высвобождение ниже порога системной анафилаксии может снижать содержание медиаторов в

гранулах, а также влиять на порог активации тучных клеток и базофилов [7, 26]. Имеются сведения о том, что подавление системной анафилаксии при АСИТ опережает генерацию аллергенспецифических Treg-клеток [7, 27].

Недавно продемонстрировано влияние дозы антигена на периферические ДК: показано, что миелоидные и плазматоцитозидные ДК могут индуцировать развитие как Th1-, так и Th2-эффекторных клеток в зависимости от дозы антигена. В общем, высокие дозы антигена индуцировали развитие Th1-клеток, тогда как низкие дозы антигена индуцировали развитие Th2-клеток. Надо отметить, что условия эксперимента не предусматривали наблюдение базофилов и тучных клеток [14]. Соответственно, ДК, возможно, могут непосредственно участвовать в переориентации иммунного ответа при АСИТ.

Ранняя толерантность

Иммунная система формирует интерактивную сеть с тканями и реагирует на основе сигналов, поступающих от резидентных клеток, инфекционных агентов, комменсальных бактерий и практически любых агентов окружающей среды. В зависимости от активирующей способности антигена и веществ, совместно экспонируемых с антигеном, клетки врожденной иммунной системы выделяют медиаторы и цитокины, которые влияют на созревание ДК [7]. В результате CD4⁺ наивные Т-клетки могут дифференцироваться в Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, адаптивные регуляторные CD4⁺ и другие, стимулируя воспалительные или толерогенные реакции [22]. Возможно, что эффекты, вызванные стимуляцией HRs2, а именно формирование противовоспалительного цитокинового фона за счет продукции ИЛ-10 и TGF- β , способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в адаптивные Т-регуляторные клетки при АСИТ [8] (рис. 2).

Адаптивным регуляторным CD4⁺ лимфоцитам (aTreg) принадлежит большое значение в развитии толерантности к чужеродным антигенам [5, 24, 28, 29]. Продуцируемые aTreg цитокины ИЛ-10 и TGF- β определяют их супрессирующие влияния [8, 9, 24, 28].

Рецепторы популяции Treg имеют более высокое сродство к антигену по сравнению с другими Т-лимфоцитами и могут быть активированы *in vitro* дозами антигенов, в 10–100 раз меньшими тех, которые требуются для активации эффекторных Т-клеток. Именно этот факт в большей степени связывают с эффектами низкодозовой толерантности [13]. Treg могут подавлять аллергические реакции на различных этапах развития патогенетического процесса. Treg супрессируют ДК, поддерживающие генерацию эффекторных Т-клеток, и способствуют активации ДК, вызывающих дифференцировку aTreg. Супрес-

Естественная экспозиция антигена

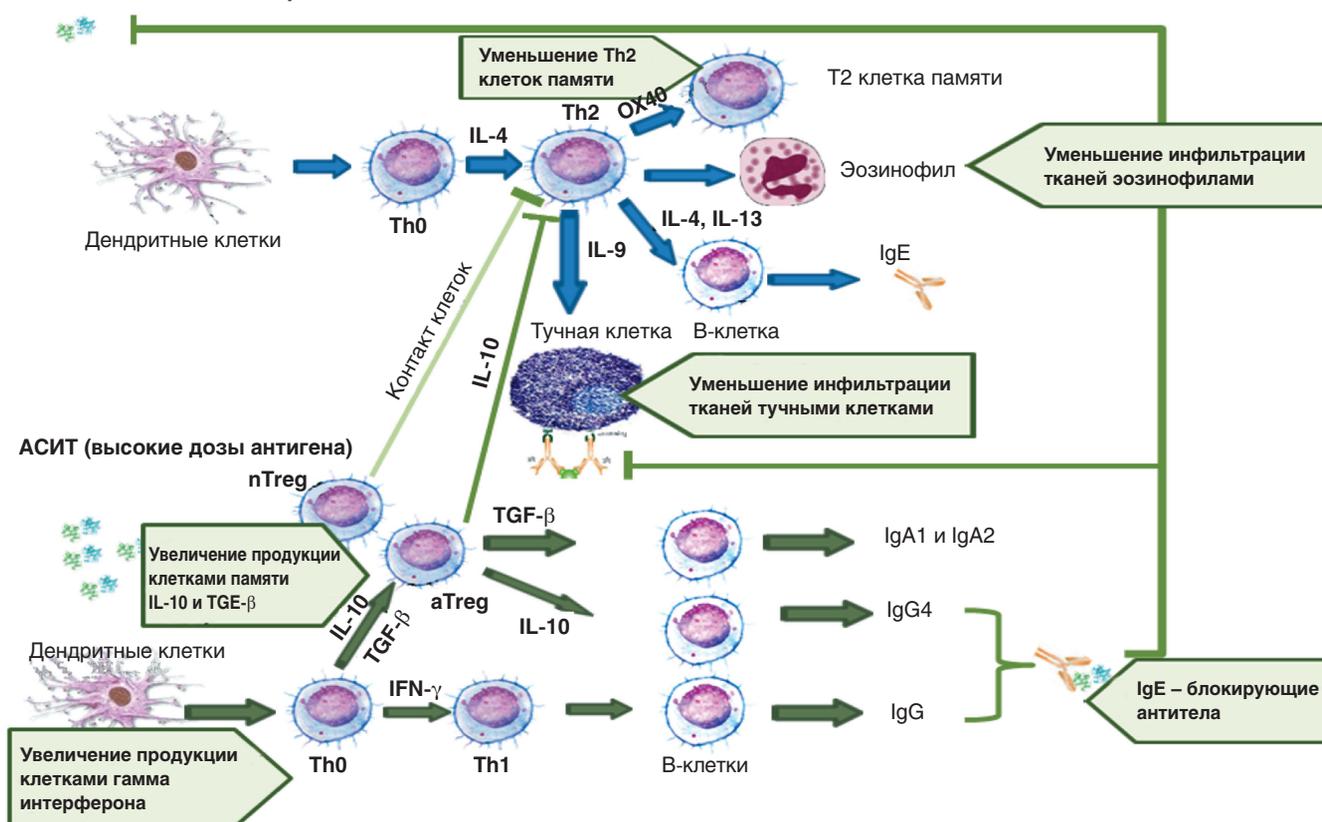


Рис. 2. Формирование иммунологической толерантности при АСИТ по Shamji и Durham, 2011 [12]. Повторное воздействие аллергенов на склонных к атопии пациентов приводит к IgE-опосредованным аллергическим реакциям. АСИТ высокими дозами аллергена приводит к индукции Treg [адаптивных Treg-клеток (aTreg) и естественных Treg-клеток (nTreg)] и цитокинов, таких как IL-10 и TGF-β. Выброс цитокинов играет важную роль в подавлении Th2-реакций и способствует синтезу аллергенспецифических антител изотипов IgA1, IgA2 и IgG4, обладающих ингибирующей активностью. Происходящие иммунологические изменения способствуют физиологическому выравниванию соотношения Th2/Th1-клеток благодаря сдвигу дифференцировки в сторону Th1. Супрессирующее влияние Treg на клетки иммунной системы затрагивает не только эффекторные Th, но и тучные клетки, базофилы, эозинофилы, В-клетки, дендритные клетки

сирующее влияние Treg охватывает эффекторные Т-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы, а также В-клетки, способствуя переключению синтеза иммуноглобулинов с IgE на IgA и IgG4. Treg могут подавлять миграцию воспалительных клеток и снижать продукцию слизи в тканях [9, 11, 28–30].

В дополнение к Treg-клеткам продуцирующие ИЛ-10 регуляторные В-клетки подавляют аллергические иммунные реакции. Уровень В-регуляторных 1 (BR1) клеток, секретирующих ИЛ-10, повышается у аллергических больных, получающих АСИТ. BR1 экспрессируют высокие поверхностные уровни CD25 и CD71 и низкие уровни CD73. BR1 являются основными предшественниками IgG4-продуцирующих клеток при АСИТ и в эксперименте сильно подавляют антигенспецифическую пролиферацию CD4⁺ Т-клеток [7, 30].

Изменение типа иммунологического реагирования на аллерген способствует формированию нового фенотипа Т- и В-клеток памяти, что является основой продолжительной толерантности к аллергену [10, 31].

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) и ее эффекты

На современном этапе, кроме традиционной АСИТ, широко используется сублингвальная иммунотерапия. СЛИТ удобна и более безопасна в применении. Особая эффективность СЛИТ проявляется при лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы [12, 31–33]. Основные иммунологические эффекты СЛИТ проявляются ранним транзитным повышением уровня антигенспецифических IgE [13], умеренным увеличением антигенспецифических IgG4, блокирующих активность антител изотипа IgE, повышением периферического Т-клеточного ИЛ-10 и TGF-β. По окончании лечения отмечается стойкое повышение секреторного IgA в секрете слизистых [6, 12].

В России нет отечественных лечебных аллергенов, предназначенных для СЛИТ. В НИИВС имени И.И. Мечникова был разработан гранулированный препарат для СЛИТ из клещей *Dermatophagoides farinae*. Способ получения гранулированной ле-

картвенной формы из аллергена клещей рода *D. farinae* был запатентован. Препарат прошел доклинические испытания. Показано, что он обладает сниженными аллергенными, выраженными иммуногенными свойствами, безопасен и удобен в применении, особенно в педиатрической практике. Технологический регламент получения данного препарата лег в основу получения гранулированного микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *D. farinae* [6, 34–36]. Была разработана инструкция по изготовлению и контролю гранулированной формы микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides farinae* и *D. farinae* для АСИТ сублингвальным методом. В настоящее время готовится документация для проведения клинических испытаний клещевого микст-аллергена.

Заключение

Необходимо отметить, что в настоящее время постоянно развиваются более безопасные и эффективные стратегии АСИТ как посредством разработки новых препаратов аллергенов и адъювантов, так и с использованием альтернативных путей назначения лечебных аллергенов. Механизм воздействия на иммунную систему новых форм лекарственных аллергенов имеет существенные отличия [37].

Широкое внедрение рекомбинантных технологий и производство белков аллергенов открывают новые возможности проведения АСИТ [38]. Благодаря совершенствованию технологии рекомбинантной ДНК в настоящее время сформировалось несколько перспективных направлений в разработке вакцин от аллергии: гипоаллергенные производные рекомбинантных аллергенов [39], аллергические вакцины на основе Т-клеточного эпитопа [40] и аллергические вакцины на основе В-клеточного эпитопа [41].

Такие подходы позволяют преодолеть проблемы специфичности и высокой аллергенной активности, связанные с использованием натуральных аллергенов при АСИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. М.: Лаборатория знаний; 2018.
3. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // Иммунология. 2010. Т. 31. № 3. С. 153–168.
4. Гуцин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей // Иммунология. 2015. Т. 36. № 1. С. 45–52.
5. Петрова С.Ю., Хлгтян С.В., Бержец В.М., Радикова О.В. Современная концепция патогенеза atopических заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019. № 1. С. 73–88. doi: 10.14427/jipai.2019.1.7
6. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Петрова Н.С. и соавт. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем к конкретным решениям // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018. № 1. С. 40–47. doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
7. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens // World Allergy Organ J. 2015. Vol. 8. N 1. P. 17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2
8. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Allergy. 2011. Vol. 66. N 6. P. 725–732. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x
9. Fujita H., Soyka M.B., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Clin Transl Allergy. 2012. Vol. 2. N 1. P. 2. doi: 10.1186/2045-7022-2-2
10. Jutel M., Agache I., Bonini S., et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoconomics // J Allergy Clin Immunol. 2016. Vol. 137. N 2. P. 358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
11. Пичужкина О.В., Гуцин И.С., Курбачева О.М. Реаранжировка иммунного ответа в результате проводимой АСИТ // Иммунология. 2013. № 1. С. 43–48.
12. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens // Clin Exp Allergy. 2011. Vol. 41. N 9. P. 1235–1246. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03804.x
13. Выхристенко Л.П. Механизмы пероральной толерантности к аллергенам // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 4. С. 16–26. doi: 10.14427/jipai.2015.4.16
14. Boonstra A., Asselin-Paturel C., Gilliet M., et al. Flexibility of mouse classical and plasmacytoid-derived dendritic cells in directing T-helper type 1 and 2 cell development: dependency on antigen dose and differential toll-like receptor ligation // J Exp Med. 2003. Vol. 197. N 1. P. 101–109. doi: 10.1084/jem.20021908
15. Орлов П.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Cleyrat C., Darehshouri A., Anderson K.L., et al. The architectural relationship of components controlling mast cell endocytosis // J Cell Sci. 2013. Vol. 126(Pt 21). P. 4913–4925. doi: 10.1242/jcs.128876
17. Muller U.R., Jutel M., Reimers A., et al. Clinical and immunologic effects of H₁-antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy // J Allergy Clin Immunol. 2008. Vol. 122. N 5. P. 1001–1007. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.007
18. Kondo T., Kawai T., Akira S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling // Trends Immunol. 2012. Vol. 33. N 9. P. 449–458. doi: 10.1016/j.it.2012.05.002
19. Woo H.Y., Kim Y.S., Kang N.I., et al. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics // Allergy. 2006;61(8):954–958. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01147.x
20. Курбачева О.М., Польшер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит. Вечная проблема и ее современное решение // Медицинский Совет. 2015. № 3. С. 84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91
21. Branco A., Yoshikawa F., Pietrobon A.Ju., Sato M.N. Role of Histamine in modulating the immune response and inflammation // Mediators Inflamm. 2018. Vol. 2018. P. 9524075. doi: 10.1155/2018/9524075
22. O'Mahony L., Akdis M., Akdis C.A. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine

- receptors // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128. N 6. P. 1153–1162. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.051
23. Caron G., Delneste Y., Roelandts E., et al. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells // *J Immunol*. 2001. Vol. 166. N 10. P. 6000–6006. doi: 10.4049/jimmunol.166.10.6000
 24. Meiler F., Zumkehr J., Klunker S., et al. In vivo switch to IL-10-secreting T-regulatory cells in high dose allergen exposure // *J Exp Med*. 2008. Vol. 205. N 12. P. 2887–2898. doi: 10.1084/jem.20080193
 25. Jutel M., Zak-Nejmark T., Wrzyszczyk M., Malolepszy J. Histamine receptor expression on peripheral blood CD4⁺ lymphocytes is influenced by ultra-rush bee venom immunotherapy // *Allergy*. 1997. Vol. 52. N 37. P. 88.
 26. Eberlein-Konig B., Ullmann S., Thomas P., Przybilla B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization // *Clin Exp Allergy*. 1995. Vol. 25. N 8. P. 704–712. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00007.x
 27. Plewako H., Wosinska K., Arvidsson M., et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy // *Int Arch Allergy Immunol*. 2006. Vol. 141. N 14. P. 346–353. doi: 10.1159/000095461
 28. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А. и соавт. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях // *Сибирский онкологический журнал*. 2010. № 3. С. 38–47.
 29. Jutel M., Agache I., Bonini S., et al. International consensus on allergen immunotherapy II // *Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. N 2. P. 358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
 30. Van de Veen W., Stanic B., Yaman G., et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B-cells that suppress antigen-specific immune responses // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. N 4. P. 1204–1212. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.014
 31. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119. N 4. P. 780–791. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022
 32. Calderon M., Casale T., Togias A., et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to regulation and beyond // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127. N 1. P. 30–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.024
 33. Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis // *Health Technol Assess*. 2013. Vol. 17. N 27. P. VI, XI–XIV, 1–322. doi: 10.3310/hta17270
 34. Патент РФ №2216353 С1. 2002. Бержец В.М., Коренева Е.А., Петрова Н.С., Пищулина Л.А. Способ получения гранулированной лекарственной формы из аллергена клещей рода *Dermatophagoides farinae*. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37905642>. Дата обращения: 12.08.2020.
 35. Бержец В.М., Хлгатян С.В., Петрова С.Ю. и соавт. Изучение свойств водно-солевого микст-аллергена из клещей домашней пыли с целью создания сублингвальной формы // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20. № 4. С. 597–600. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-597-600
 36. Бержец В.М., Коренева Е.А., Хлгатян С.В. и соавт. Изучение специфической активности гранулированной формы микст-аллергена из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* для пероральной иммунотерапии // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2019. № 2. С. 66–71. doi: 10.14427/jipai.2019.2.56
 37. Бержец В.М., Бабахин А.А., Петрова Н.С. и соавт. Новые формы клещевых аллергоидов // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2019. № 3. С. 15–21. doi: 10.36233/0372-9311-2019-3-15-21
 38. Makatsori M., Pfaar O., Leonart R., Calderon M.A. Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy – a review // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13. N 4. P. 371–380. doi: 10.1007/s11882-013-0359-7
 39. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens // *Allergy*. 2011. Vol. 66. N 6. P. 775–783. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x
 40. Marth K., Focke-Tejkl M., Lupinek Ch., et al. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy // *Curr Treat Options Allergy*. 2014. Vol. 1. N 1. P. 91–106. doi: 10.1007/s40521-013-0006-5
 41. Eckl-Dorna J., Weber M., Stanek V., et al. Two years of treatment with the recombinant grass pollen allergy vaccine BM₃₂ induces a continuously increasing allergen-specific IgG4 response // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 50. P. 421–432. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.006

REFERENCES

1. Yarilin AA. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
2. Burmester GR, Pezzutto A. *Visual immunology*. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2018. (In Russ.).
3. Yarilin AA. Transkriptsionnyye regulatory differentsirovki T-khelperov. *Immunologiya*. 2010;31(3):153–168. (In Russ.).
4. Gushchin IS. IgE-mediated hypersensitivity as a response to barrier tissue dysfunction. *Immunologiya*. 2015;36(1):45–52. (In Russ.).
5. Petrova SYu, Khlgatian SV, Berzhets VM, Radikova OV. Modern concept of pathogenesis of atopic diseases. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2019;(1):73–88. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2019.1.72
6. Petrova SYu, Berzhets VM, Petrova NS, et al. Future prospect of allergens' medical forms. From abstract problems to concrete solutions. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2018;(1):40–47. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
7. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2
8. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;66(6):725–732. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x
9. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):2. doi: 10.1186/2045-7022-2-2
10. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
11. Pichuzhkina OV, Gushchin IS, Kurbacheva OM. Rearrangement of immune response as a result of allergen-specific immunotherapy. *Immunologiya*. 2013;(1):43–48. (In Russ.).

12. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1235–1246. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03804.x
13. Vykhrystsenka LR. Mechanisms of oral tolerance to allergens. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2015;4:16–26. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2015.4.16
14. Boonstra A, Asselin-Paturel C, Gilliet M, et al. Flexibility of mouse classical and plasmacytoid-derived dendritic cells in directing T-helper type 1 and 2 cell development: dependency on antigen dose and differential toll-like receptor ligation. *J Exp Med*. 2003;197(1):101–109. doi: 10.1084/jem.20021908
15. Orlov RS, Nozdrachev AD. *Normal physiology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
16. Cleyrat C, Darehshouri A, Anderson KL, et al. The architectural relationship of components controlling mast cell endocytosis. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 21):4913–4925. doi: 10.1242/jcs.128876
17. Muller UR, Jutel M, Reimers A, et al. Clinical and immunologic effects of H₁ antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):1001–1007. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.007
18. Kondo T, Kawai T, Akira S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling. *Trends Immunol*. 2012;33(9):449–458. doi: 10.1016/j.it.2012.05.002
19. Woo HY, Kim YS, Kang NI, et al. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics. *Allergy*. 2006;61(8):954–958. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01147.x
20. Kurbacheva OM, Polner SA, Smirnov DS. Allergic rhinitis. Perpetual problem and current solutions. *Meditinskiy sovet*. 2015;(3):84–91. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91
21. Branco A, Yoshikawa F, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in modulating the immune response and inflammation. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9524075. doi: 10.1155/2018/9524075
22. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1153–1162. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.051
23. Caron G, Delneste Y, Roelandts E, et al. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells. *J Immunol*. 2001;166(10):6000–6006. doi: 10.4049/jimmunol.166.10.6000
24. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, et al. In vivo switch to IL-10-secreting T-regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med*. 2008;205(12):2887–2898. doi: 10.1084/jem.20080193
25. Jutel M, Žak-Nejmark T, Wrzyszc M, Malolepszy J. Histamine receptor expression on peripheral blood CD4⁺ lymphocytes is influenced by ultra-rush bee venom immunotherapy. *Allergy*. 1997;52(37):88.
26. Eberlein-Konig B, Ullmann S, Thomas P, Przybilla B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(8):704–712. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00007.x
27. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):346–353. doi: 10.1159/000095461
28. Sviridova VS, Klimov VV, Denisov AA, et al. immunoregulator subpopulations of T-cells in tumor growth and allergic diseases. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2010;(3):38–47. (In Russ.).
29. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy II. *Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
30. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B-cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1204–1212. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.014
31. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):780–791. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022
32. Calderon M, Casale T, Togias A, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to regulation and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):30–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.024
33. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess*. 2013;17(27):VI, XI–XIV, 1–322. doi: 10.3310/hta17270
34. Patent RUS 2216353 C1. 2002. Berzhets VM, Koreneva EA, Petrova NS, Pishchulina LA. *Sposob polucheniya granulirovannoi lekarstvennoi formy iz allergena kleshchei roda Dermatophagoides farinae*. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37905642> (In Russ.).
35. Berzhets VM, Khlgatyan SV, Petrova SYu, et al. Study of the properties of the mixed water-salt house dust mite allergen aiming to design its sublingual form. *Meditinskaya immunologiya*. 2018;20(4):597–600. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-597-600
36. Berzhets VM, Koreneva EA, Khlgatyan SV, et al. Study of the immunogenic properties of granulated form of the mixed-allergen from house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2019;2:66–71. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2019.2.56
37. Berzhets VM, Babakhin AA, Petrova NS, et al. New forms of home dust mite allergoid. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2019;3:15–21. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2019-3-15-21
38. Makatsori M, Pfaar O, Leonart R, Calderon MA. Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy – a review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):371–380. doi: 10.1007/s11882-013-0359-7
39. Valenta R, Linhart B, Swoboda I, Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*. 2011;66(6):775–783. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x
40. Marth K, Focke-Tejkl M, Lupinek Ch, et al. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy. *Curr Treat Options Allergy*. 2014;1(1):91–106. doi: 10.1007/s40521-013-0006-5
41. Eckl-Dorna J, Weber M, Stanek V, et al. Two years of treatment with the recombinant grass pollen allergy vaccine BM₃₂ induces a continuously increasing allergen-specific IgG4 response. *EBioMedicine*. 2019;50:421–432. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.006

Информация об авторах / Information about the authors

Петрова Станислава Юрьевна, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов, кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.
E-mail: petrovastanislava@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Хлгатян Светлана Вагинаковна, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов, доктор биологических наук.
Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.
E-mail: svetkh@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>

Бержец Валентина Михайловна, заведующая лабораторией по разработке аллергенов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», доктор биологических наук, профессор.
Адрес: Российская Федерация, 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.
E-mail: laball@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>

Петрова Нина Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», кандидат биологических наук.
Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.
E-mail: s.levina2005@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>

Радикова Ольга Вячеславовна, научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.
E-mail: radikova@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9710-6968>

Stanislava Yu. Petrova, Senior researcher of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, MD. Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.
E-mail: petrovastanislava@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Svetlana V. Khlgatian, Leading researcher of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Doctor of Biological Sciences. Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.
E-mail: svetkh@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>

Valentina M. Berzhets, Head of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Doctor of Biological Sciences, professor. Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.
E-mail: laball@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>

Nina S. Petrova, Leading researcher of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Candidate of Biological Sciences. Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.
E-mail: s.levina2005@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>

Olga V. Radikova, Research fellow of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, MD. Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.
E-mail: radikova@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9710-6968>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – С.Ю. Петрова; С.В. Хлгатян
Написание текста – С.Ю. Петрова; С.В. Хлгатян; В.М. Бержец. Редактирование – Н.С. Петрова; О.В. Радикова

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

Информация об источниках финансирования

Государственный источник финансирования плановой темы НИР «Разработка новых лекарственных форм аллергенов из клещей домашней пыли».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

S.Yu. Petrova, S.V. Khlgatian – contributed to data collection, interpreted the results. S.Yu. Petrova, S.V. Khlgatian, V.M. Berzhets drafted the manuscript. N.S. Petrova, O.V. Radikova edited the draft of the manuscript.

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

Funding information

The scientific research work “Development of new medicinal house dust mites allergens forms” has government sources of funding.

Conflict of interest

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

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1407>

Фармакологический профиль антигистаминных средств: фокус на нежелательные лекарственные взаимодействия

© А.С. Духанин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова;
г. Москва, Российская Федерация

Различия между отдельными антигистаминными препаратами (АГП) определяются такими фармакокинетическими свойствами, как скорость и полнота абсорбции, период полувыведения, участие печеночных и почечных механизмов элиминации из организма. Фармакодинамические особенности антигистаминного средства включают селективность и аффинитет по отношению к H_1 -рецепторам гистамина, наличие центральных эффектов. Подробно разбираются механизмы развития нежелательных лекарственных взаимодействий АГП II поколения. Выделено три уровня взаимодействия: 1) печеночные ферменты системы P450; 2) мембранные переносчики органических анионов (ОАТР) – транспортные белки на синусоидальной (базолатеральной) мембране гепатоцитов и люминальной мембране эпителия проксимального канальца нефрона; 3) Р-гликопротеин (Pgp, ABCB1-белок) эпителиоцитов тонкого кишечника – область абсорбции пероральных форм АГП, эпителий проксимального канальца и гематоэнцефалический барьер. Особое место отведено описанию зависимости фармакологического профиля АГП от их химической структуры. «Эластичность» молекулы биластина, способность к индуцированному изменению конформации, лежит в основе высокой комплементарности биластина к узнающему сайту H_1 -рецептора – высокому аффинитету. Экспериментальная оценка подтверждает этот вывод: константа диссоциации (Кд) комплекса биластин-рецептор находится в диапазоне наномолярных концентраций. Молекула биластина как представителя АГП со свойствами цвиттер-иона несет одновременно положительный и отрицательный заряд при физиологическом значении pH, затрудняя его проникновение в мозг. Особенности химической природы молекулы биластина нашли отражение в специфическом фармакологическом профиле АГП. В исследованиях *in vitro* показана высокая специфическая аффинность биластина к H_1 -рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам гистамина (H_2 , H_3 , H_4), серотонина, брадикинина, М-холино- и адренорецепторам. По данному показателю биластин в 3 раза превосходит цетиризин и в 5 раз – фексофенадин. Биластин практически не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизменном виде, а также не обладает кардиотоксическим эффектом. Биластин обладает хорошей переносимостью. В терапевтической дозе он обладает менее выраженным седативным потенциалом по сравнению с другими АГП II поколения.

Ключевые слова: фармакодинамика; фармакокинетика; антигистаминные препараты I поколения; антигистаминные препараты II поколения; ферменты системы цитохрома P450; ОАТР; Р-гликопротеин; рациональная фармакотерапия

Для цитирования: Духанин А.С. Фармакологический профиль антигистаминных средств: фокус на нежелательные лекарственные взаимодействия // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 46–56. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1407>

Pharmacological profile of antihistamines: focus on unwanted drug interactions

© A.S. Dukhanin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Differences between individual antihistamines are determined by such pharmacokinetic properties as the rate and completeness of absorption, half-life, the participation of hepatic and renal mechanisms of elimination from the body. Pharmacodynamic features of the antihistamine include selectivity and affinity for histamine H_1 -receptors and the

Для корреспонденции

Духанин Александр Сергеевич
Российская Федерация, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

For correspondence

Alexander S. Dukhanin
1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997,
Russian Federation.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Статья поступила 12.09.2020 г.
Received: 12.09.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
В.А. Астафьевой

presence of central effects. The mechanisms of the development of unwanted drug interactions with second-generation antihistamines are analyzed in detail. Three levels of interaction have been identified: 1) hepatic enzymes of the P450 system; 2) membrane carriers of organic anions (OATP) – transport proteins on the sinusoidal membrane of hepatocytes and the luminal membrane of the epithelium of the proximal nephron tubule; 3) P-glycoprotein (Pgp, ABCB1-protein) of epithelial cells of the small intestine – the area of absorption of oral forms of antihistamines, the epithelium of the proximal tubule and the BBB (blood-brain barrier). The emphasis is made on the description of the dependence of the pharmacological profile of antihistamines on its chemical structure. The “elasticity” of the bilastine molecule, the ability to induce a change in conformation underlies the high complementarity of bilastine to the recognition site of the H_1 -receptor which is a high affinity. Experimental evaluation confirms this conclusion: the dissociation constant (D_c) of the bilastin-receptor complex is in the nM concentration range. The bilastine molecule, as a representative of antihistamines with zwitterionic properties, carries both a positive and a negative charge at a physiological pH, making it difficult for its penetration into the brain. The peculiarities of the chemical nature of the bilastine molecule are reflected in the specific pharmacological profile of AGP. In vitro studies have shown a high specific affinity of bilastine for H_1 -receptors with a very low affinity for other histamine receptors (H_2 , H_3 , H_4), serotonin, bradykinin, muscarinic and adrenergic receptors). According to this indicator, bilastine is 3 times higher than cetirizine and 5 times higher than fexofenadine. Bilastine is practically not metabolized in the body and is excreted mainly unchanged, and also does not have a cardiotoxic effect. Bilastine is well tolerated; as a therapeutic dose it has a less pronounced sedative potential compared to other second-generation antihistamines.

Keywords: pharmacodynamics; pharmacokinetics; first-generation antihistamines; second-generation antihistamines; cytochrome P450 enzymes; OATP; P-glycoprotein; rational pharmacotherapy

For citation: Dukhanin AS. Pharmacological profile of antihistamines: focus on unwanted drug interactions. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):46–56. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1407>

Гистамин и вектор движения при разработке новых антигистаминных препаратов (АГП)

Гистамин – одно из наиболее изученных соединений в медицине, первый описанный биогенный амин, медиатор воспаления и аллергии [1]. Фармакологический вектор научно-практических исследований в области антигистаминных средств, логика разработки новых антигистаминных препаратов (АГП) подчиняются основным правилам и закономерностям клинической фармакологии – фармакодинамике и фармакокинетики. Согласно законам фармакодинамики, чтобы быть эффективным, активное начало лекарственного средства должно перебрать точки приложения действия, найти и связаться со своей специфической мишенью. Переформулировав крылатое выражение, можно сказать: «скажи мне, кто твоя мишень, и я скажу, какой ты препарат».

Действительно, антиаллергические свойства АГП напрямую зависят от способности активного вещества (биластина, дезлоратадина, фексофенадина, цетиризина и др.) образовывать комплексы с H_1 -подтипом рецепторов гистамина. АГП не являются конкурентными антагонистами H_1 -рецепторов и связываются с ними в местах, отличных от гистамина. Современное представление о механизме действия H_1 -блокаторов связано с конформацией и стабилизацией H_1 -рецепторов в неактивном состоянии (обратный агонизм), а не с чистой блокадой рецепторов, препятствуя агонист-индуцируемой их активации.

Кратко фармакодинамические принципы можно сформулировать как:

1) таргетная (target – *англ.* мишень) природа – one-drug-one-target; 2) токсичность и побочные эффекты опосредованы взаимодействием активных веществ с нетаргетными структурами, так называемыми off-target pathways.

Молекулярные мишени действия лекарственных веществ сгруппированы в 7 основных классов. С фармакодинамической точки зрения принципиально разделение молекулярных мишеней на внеклеточные (например, растворимые формы цитокинов – интерлейкины-4, -12, -13, -17), мембранные (ионные каналы; транспортеры; мембранные рецепторы, например рецепторы, сопряженные с G-белками), внутриклеточные (ферменты, ядерные рецепторы из семейства факторов транскрипции).

Преимущества мембранных рецепторов как мишеней действия лекарственных веществ (например, GPCRs, G-protein-coupled receptors) состоят в доступности для высокомолекулярных лигандов, запуске сверхбыстрых эффектов (изменение мембранного потенциала), возможности интернализации, осуществлении кэппинга (capping phenomenon).

Преимущества внутриклеточных рецепторов как мишеней действия лекарственных веществ заключаются в доступности липофильным лигандам, возможности отсекав гидрофильные и высокомолекулярные сигнальные молекулы, отсутствии необходимости использовать вторичные мессенджеры (second messengers), а для реализации геномных

эффектов нет необходимости в использовании сложных киназных каскадов (MAPK-, NF- κ B-, Ras-, PI3K/AKT/mTOR-, JAK/STAT-, wnt-внутриклеточные сигнальные пути).

H₁-рецепторы принадлежат к мембранным рецепторам (GPCRs).

Какие задачи стоят перед разработкой новых АГП

Если эффективность лекарственной терапии соотносится с числом распознанных и оккупированных мишеней, то повышение дозы АГП, последующее увеличение локальной концентрации активных веществ в месте действия должно приводить к усилению фармакодинамических эффектов этого лекарственного средства. Что ограничивает наши возможности по увеличению разовой или суточной дозы препарата? Токсические и побочные эффекты, риск которых зависит в том числе от режима дозирования.

Побочные эффекты в зависимости от механизма развития делятся на on-target и off-target pathways. К первым относятся симптомы передозировки, избыточное действие антикоагулянтов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), гипотензивных средств и т. д., к off-target pathways — взаимодействия действующего начала с нетаргетными структурами, например АГП с М-холинорецепторами слизистых дыхательных путей, дисбиотическое влияние антибиотиков на кишечную микробиоту, миопатия на фоне терапии статинами.

Токсичность (кардиотоксичность, гепатотоксичность, нейротоксичность и т. д.) является результатом взаимодействия активных веществ с соответствующими молекулярными структурами проводящей системы сердца (удлинение интервала QT в результате комплексообразования с калиевыми каналами типа hERG); метаболизма ферментами печени (образование промежуточных токсических продуктов), вовлечения биомакромолекул центральной нервной системы (ЦНС), расположенных за пределами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что проявляется ажитацией, седацией, тремором, возбуждением.

Лишь «идеальный» АГП находит и образует комплекс только с целевыми H₁-рецепторами (например, расположенными в слизистой оболочке носа). В разовой терапевтической дозе АГП содержится около квинтиллиона активных молекул (10¹⁷–10¹⁸), что в 1000–10 000 раз превышает число целевых H₁-рецепторов — их терапевтических мишеней. С увеличением дозы селективность АГП утрачивается, риск токсических побочных эффектов возрастает. Именно поэтому эффективная фармакотерапия неизбежно сопровождается риском развития нежелательных побочных эффектов (вопросы переносимости и безопасности терапии). Установить оптимальный терапевтический диапа-

зон концентрации/дозы АГП, сохранить баланс эффективности/безопасность призваны клинические исследования (I и II фазы).

Фармакокинетика — это взгляд на фармакотерапию со стороны организма, описывается в терминах «всасывание», «распределение», «метаболизм» и «выведение» (Absorption, Distribution, Metabolism and Extraction — ADME). Большинство лекарственных веществ, в том числе АГП, не могут рассчитывать на «гостеприимную встречу», так как являются чужеродными для организма. Поскольку они имеют небольшие размеры (молекулярная масса обычно не превышает 500 Да), их распознавание и выведение становятся задачами двух органов — печени и почек. Нормальная физиологическая концентрация ксенобиотика равна 0. Следовательно, работа элиминационных систем — ферментов метаболизма гепатоцитов, фильтрационных и секреторных механизмов в эпителии почечных канальцев, — направлена на эффективное снижение плазменных концентраций ксенобиотика до минимальных уровней по принципу asap (as soon as possible — *как можно скорее*).

С точки зрения фармакокинетики, идеальный препарат имеет короткий путь/трек: он с трудом преодолевает тканевые барьеры, нигде не накапливается, не связывается, не метаболизируется, быстро выводится в неизменном виде.

Почему практическая задача получить нейтральную активную молекулу так трудновыполнима, чаще всего лежит за границами возможностей фармакологии?

Что представляет собой с химической точки зрения соединение, которое «нигде не накапливается, не связывается с мишенями, не метаболизируется, быстро выводится в неизменном виде»? Это химически инертное соединение, у него отсутствует активность, то есть химически активные группировки, которые определяют его фармакодинамическую активность — способность избирательно находить и прочно связывать специфические молекулярные мишени действия.

При разработке и создании новых лекарственных средств необходимо учитывать фармакологическую диалектику, согласовав задачи фармакодинамики (быстро найти целевые мишени, обеспечивая высокую степень их оккупации/насыщения) и фармакокинетические задачи организма по нейтрализации и элиминации активного действующего начала.

Таким образом, эффективное и безопасное антигистаминное средство должно соответствовать следующим критериям:

- высокий аффинитет/средство к H₁-рецепторам гистамина;
- метаболическая нейтральность;
- минимальный риск нежелательных лекарственных взаимодействий (НЛВ).

Различия фармакологического профиля АГП I и II поколений

АГП I поколения (седативные) имеют ряд нежелательных побочных эффектов, обусловленных их низкой специфичностью к H_1 -рецепторам (сухость слизистых оболочек, задержка мочи, тахикардия, повышение аппетита и др.), непродолжительным действием (требуют 2–4-кратного применения), липофильностью и высоким прохождением через ГЭБ (выраженное седативное действие), развитием тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта). Применение АГП I поколения ограничивается их побочными эффектами, а также неблагоприятным, потенцирующим взаимодействием с алкоголем, психотропными и снотворными средствами.

На рис. 1 схематично представлена химическая природа различий АГП I и II поколений. Учитывая филогенетическую связь H_1 -рецептора с мускариновыми рецепторами ацетилхолина, а также эволюцию АГП I поколения из фармакологических средств с холинергической активностью (химические производные холинергических средств), неудивительно, что АГП I поколения обладают низкой селективностью по отношению к H_1 -рецепторам и обычно вызывают антимиускариновые эффекты [1].

Разработка АГП II поколения

В 70–80-е годы XX века на смену АГП I поколения пришли высокоспецифичные и высокоаффинные АГП II поколения. Препараты второго поколения характеризуются слабым взаимодействием с другими системами природных биоло-

гически активных аминов (серотонин, дофамин, норадреналин) и ограниченным проникновением через ГЭБ, их обычно называют неседативными H_1 -АГП. Несмотря на клиническую эффективность, терфенадин и астемизол были отозваны производителями в 1997 и 1999 гг. соответственно из-за связи их использования с возникновением потенциально жизнеугрожающих форм сердечной аритмии (реакции лекарственного взаимодействия).

Опыт клинических исследований и реальной медицинской практики позволил Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) в согласительном документе ARIA определить основные требования к блокаторам H_1 -рецепторов, в полной мере соответствующие свойствам АГП II поколения:

- селективная блокада H_1 -рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект;
- быстрое наступление клинического эффекта и большая продолжительность действия (в течение 24 ч);
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами.

Фармакокинетический профиль АГП

Остановимся подробно на механизмах развития нежелательных лекарственных взаимодействий (НЛВ) АГП.

Нежелательные фармакокинетические взаимодействия основаны на пересечении путей двух и более различных лекарственных препаратов,

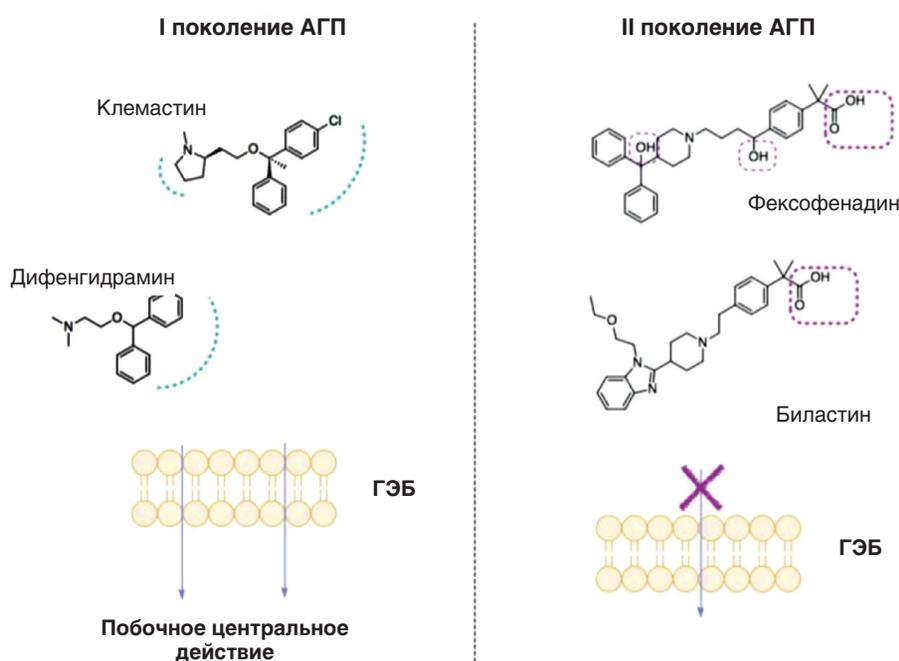


Рис. 1. Химическая природа различий АГП I и II поколения [2]. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

включенных в комплексную/сочетанную фармакотерапию. Выделяют три главные точки пересечения (перекрестка) путей лекарственных веществ в организме — основы НЛВ (рис. 2).

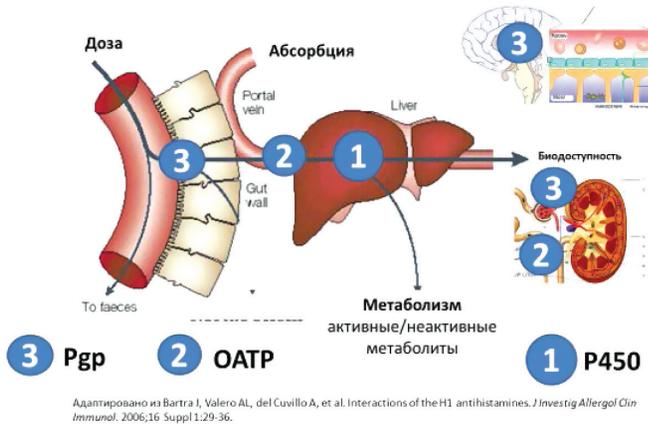


Рис. 2. Три основных фармакокинетических «перекрестка» — основа механизмов развития НЛВ

Первый «перекресток» — печеночные ферменты системы P450, наиболее изученный уровень НЛВ. В метаболизм лекарственных веществ основной вклад вносят 8 изоформ P450 (рис. 3).

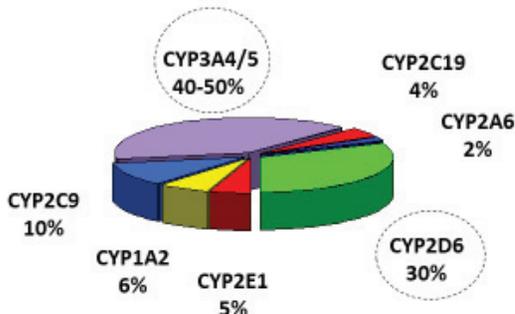


Рис. 3. Вклад различных изоферментов P450 в метаболизм лекарственных веществ

Какой путь печеночного метаболизма предпочтительнее, участие какого изофермента P450 в метаболизме лекарственных препаратов несет наименьший риск НЛВ? Это не теоретический вопрос, так как при создании нового лекарственного вещества выбирается путь его метаболизма, и может быть задан определенный изофермент P450. Рассмотрим «за» и «против» на конкретном примере (табл. 1). Преимущества одного изофермента являются недостатком другого изофермента и наоборот. Изофермент 3A4(5) участвует в метаболизме более половины всех известных лекарственных веществ. Отсюда широкий спектр ингибиторов, включая флавоноиды фруктовых соков (нарингин в грейпфрутовом, гесперидин в апельсиновом, рутин и кверцетин в яблочном). В то же время нет данных о клинически значимых полиморфизмах 3A4(5), следовательно, вариабельность фармакокинетики низкая, клинический ответ предсказуем, и нет необходимости в генотипировании пациентов. Для изоферментов 2C9 и 2C19 характерен выраженный полиморфизм — наличие каталитически менее выраженных форм. Гетерозиготное и особенно гомозиготное носительство аллельных вариантов обуславливает снижение скорости и выраженности печеночного метаболизма.

Суммарные сведения о печеночном метаболизме антигистаминных средств приведены на рис. 4. Преимущественно CYP3A4 и CYP2D6 участвуют в метаболизме ряда АГП — эбастина, лоратадина, рупатадина. Активный печеночный метаболизм существенно повышает риск НЛВ.

Результаты изучения метаболического профиля биластина представлены на рис. 5. После однократного применения до 95% принятой дозы биластина (20 мг) выводится в неизменном виде почками (28,3%) и с желчью (66,5%). Такой профиль элиминации существенно снижает потенциальный риск метаболического межлекарственного взаимодействия.

Таблица 1. Преимущества и недостатки метаболизма лекарственных веществ различными изоферментами P450

Изофермент P450	Pro	Contra
3A4(5)	Нет данных о клинически значимых полиморфизмах	<ul style="list-style-type: none"> Окисление >50% всех известных лекарственных веществ Широкий круг ингибиторов/субстратов: от грейпфрутового сока до жизненно важных кардиологических препаратов — липофильные статины, амиодарон, блокаторы кальциевых каналов
2C9(19)	<ul style="list-style-type: none"> 2C9 метаболизирует порядка 100 препаратов, включая варфарин, фенитоин и диклофенак 2C19 участвует в метаболизме <40 препаратов, включая тиенопиридины (клопидогрел) и ИПП. Ограниченное число индукторов и ингибиторов	Выраженный полиморфизм <ul style="list-style-type: none"> не менее 33 вариантов 2C9 (CYP2C9*2–CYP2C9*34) 2C19: несколько генетических вариантов; CYP2C19*2 и CYP2C19*3, ответственных за >95% случаев сниженного метаболизма

Характеристика	Биластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Эбастин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин
Селективность к H ₁ -рецепторам	+++	+	++	++	+	++	+
Метаболизм	Не метаболизируется	±	+++	+++	±	++	+++

Антигистаминный препарат	Печеночный метаболизм
Биластин	Выводится в неизменном виде
Дезлоратадин	Интенсивно метаболизируется, 10% в неизменном виде
Эбастин	Активно метаболизируется
Цетиризин	Метаболизируется неоксигеназным путем
Фексофенадин	Выводится преимущественно в неизменном виде

Рис. 4. Фармакокинетический профиль АГП II поколения [3]

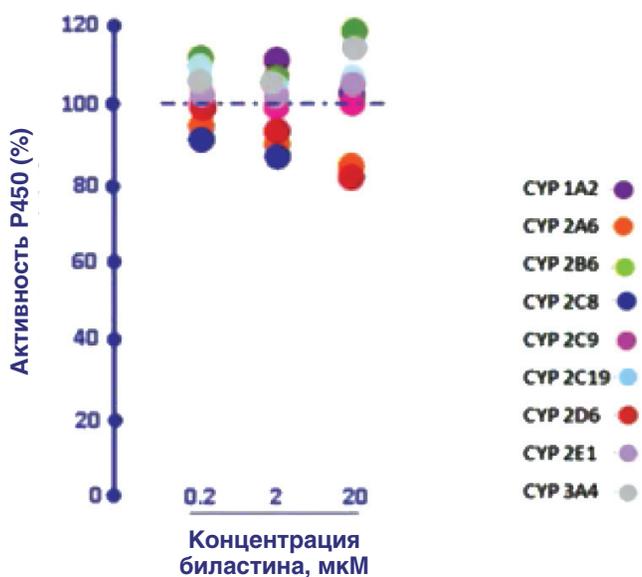


Рис. 5. Метаболический профиль биластина. Изучение влияния биластина (0,2–20 мкМ) на активность различных изоферментов цитохрома P450 in vitro (микросомы печени человека) [4]

Второй «перекресток» (см. рис. 2) — транспортные белки на поверхности гепатоцитов, обращенной в сторону перисинусоидального пространства Диссе и люминальной мембраны эпителия проксимального канальца нефрона. Указанные мембранные переносчики органических анионов (ОАТР) осуществляют захват лекарственных веществ из крови и перенос их в гепатоциты, а также принимают участие в секреции/реабсорции в почечных канальцах.

Клинически значимые НЛВ на этом этапе отмечены для статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), диуретиков. Взаимодействие на уровне ОАТР может снижать лечебное действие гиполипидемической терапии, повышать риск побочных эффектов НПВП (НПВП-гастропатии), вызывать нежелательные проявления метаболических эффектов диуретиков из группы тиазидов. Для АГП не характерны НЛВ на уровне ОАТР за исключением эбастина и фексофенадина (табл. 2).

Третий «перекресток» (см. рис. 2) — Р-гликопротеин (Pgp, ABCB1-белок) эпителиоцитов тонкого кишечника — область абсорбции пероральных форм АГП, эпителий проксимального канальца и ГЭБ. Основная задача Р-гликопротеина — осуществлять эффлюкс, то есть выбрасывать обратно в просвет кишечника поглощенные лекарственные вещества, активно (с затратой энергии, полученной при гидролизе АТФ) препятствовать реабсорбции лекарственных веществ в нефроне, проникновению через ГЭБ. Эта защитная функция Р-гликопротеина обуславливает снижение биодоступности ксенобиотиков, к которым относится большинство извест-

Таблица 2. Фармакокинетический профиль АГП II поколения: взаимодействие на уровне ОАТР [5]

Брендовое название	Аквивастин	Цетиризин	Дезлоратадин	Эбастин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин	Биластин
Доза (мг/сут)	8×3	10×1	5×1	10–20×1	180×1	5×1	10×1	20×1
Начало действия, ч	0,5–1	0,5–1	ND	1	1	0,5–1	0,5–1	0,5–1
Максим. эффект, ч	1,5–2	4–6	ND	4–6	6	4–6	4–6	1,3–1
Продолжительность, ч	8–12	24	24	>4	24	24	24	>24
Метаболизм (%)	20	<10	0	>90	0	<10	>90	0
Взаимодействие	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No

Примечание. ND — данные отсутствуют.

ных лекарственных веществ, в том числе и АГП. По отношению к Р-гликопротеину лекарственное вещество может выступать как субстрат, ингибитор или активатор [6].

Как оценить риск взаимодействия: практические советы от фармаколога

Важным инструментом для оценки лекарственных взаимодействий служит использование электронных сервисов/помощников. В 2013 г. Минздрав России объявил о запуске нового федерального сервиса «Взаимодействие лекарственных средств». Однако в настоящее время открытый доступ к нему закрыт (egisz.rosminzdrav.ru). Удобной альтернативой служит зарубежный электронный сервис проверки взаимодействия лекарственных средств, доступный по ссылке <http://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>. Drug Interactions Checker (контролер лекарственных взаимодействий), с контентом на основе документов FDA, врачебного клинического опыта и официальных материалов фармацевтической продукции (summary of product characteristics – SPC, *суммарная характеристика фармацевтического продукта*). Сервис удобен в использовании, имеет понятный интерфейс, позволяет быстро оценить риск взаимодействия не только комбинации нескольких лекарственных веществ, но и в сочетании с некоторыми продуктами питания (зеленый чай, фруктовые соки, кофеин- и алкогольсодержащие продукты). Внешний вид веб-страницы Drug Interactions Checker приведен на рис. 6, а. Электронный помощник имеет 2 опции: для пациентов и представителей медицинского сообщества. При возникновении трудностей с переводом можно ориентироваться на пиктограммы, которые соответствуют одному из четырех вариантов взаимодействия (рис. 6, б): сочетанный прием противопоказан, потенциально серьезное лекарственное взаимодействие, потенци-

ально клинически значимое взаимодействие, риск минимален или клинически незначим. Количество одновременно анализируемых препаратов, как и число учитываемых взаимодействий, не ограничено. Из недостатков можно выделить следующий: список активных лекарственных веществ ограничен присутствующими на фармацевтическом рынке США препаратами.

Сравнительные характеристики биластина с фексофенадином и другими АГП

Экспериментальные данные свидетельствуют, что фексофенадин и биластин являются субстратами для Р-гликопротеина. Сочетанное применение фексофенадина и ингибитора Р-гликопротеина приводит к повышению плазменных концентраций фексофенадина в три раза. Установлено повышение биодоступности биластина при его совместном применении одновременно с кетоконазолом, эритромицином или дилтиаземом. Взаимодействием на уровне Р-гликопротеина кишечника объясняется низкая биодоступность при пероральном приеме фексофенадина (среднее значение 33–35%), биодоступность биластина при приеме внутрь составляет 61%.

На вопрос, в чем причина минимального риска седации при назначении АГП II поколения биластина и фексофенадина, следует отвечать — функциональной активности Р-гликопротеина. Именно биластин и фексофенадин обладают минимальным риском побочных эффектов со стороны ЦНС (Non-Brain-Penetrating Antihistamines). Среди H₁-АГП II поколения цетиризин проявляет более заметный седативный эффект, чем другие.

При анализе результатов клинических исследований II и III фаз (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования) эффективности и безопасности АГП, которые включали более 2000 пациентов, частота сонливости после применения

The image shows two parts of the Drug Interactions Checker interface. Part (a) is the search page where two drugs, clopidogrel oral and omeprazole oral, are entered into the 'Drug List' field. A red notification indicates '1 Interaction Found'. Part (b) is the results page for the interaction between clopidogrel oral and omeprazole oral. The interaction is categorized as 'Serious - Use Alternative', with a description: 'clopidogrel oral decreases effects of omeprazole oral by affecting hepatic enzyme CYP2C19 metabolism. Clopidogrel efficacy may be reduced by drugs that inhibit CYP2C19. Inhibition of platelet aggregation by clopidogrel is entirely due to an active metabolite. Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19.' A legend on the right defines the categories: Contraindicated (black), Serious (red), Significant (orange), and Minor (yellow).

Рис. 6. Интерфейс электронного сервиса проверки взаимодействия лекарственных средств Drug Interactions Checker (а) и четыре варианта представления результатов оценки риска взаимодействия (б). Режим доступа: www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm

биластин 20 мг (3,52%) была сравнима с плацебо (2,86%). Для сравнения, цетиризин 10 мг (7,58%) и левоцетиризин 5 мг (6,08%) вызывали значительно более высокую ($p < 0,05$) частоту встречаемости сонливости, чем плацебо. Частота встречаемости сонливости на фоне приема 10 мг цетиризина была значительно выше ($p < 0,001$), чем при использовании биластина 20 мг (рис. 7).

	ПЛАЦЕБО	Левецетиризин 5 мг	Цетиризин 10 мг	Биластин 20 мг
Сонливость	2,86%	6,08% $p < 0,05$	7,58% $p < 0,05$	3,52% NS*

Рис. 7. Нежелательные центральные эффекты (сонливость) АГП II поколения [7]. NS – различия статистически недостоверны

Биластин (20–80 мг) не усиливает действие этанола на ЦНС. Психомоторные реакции после одновременного приема этанола и биластина в дозе 20 мг были сходны с таковыми после одновременного приема этанола и плацебо [4]. При одновременном приеме биластина в дозе 20 мг и лоразепама в дозе 3 мг в течение 8 дней усиления ингибирующего влияния лоразепама на ЦНС не выявлено.

Фармакологические отличия свойств биластина и фексофенадина можно сформулировать в двух положениях.

1. Биластин обладает в 5 раз более высоким сродством к H_1 -рецептору по сравнению с фексофенадином.

2. Биластин имеет минимальный риск побочного центрального действия. В связи с относительно ограниченным потенциалом преодолевать ГЭБ биластин обладает наиболее низким уровнем связывания с H_1 -рецепторами в головном мозге из всех исследованных АГП (рис. 8).

Цвиттер-ионные структуры и биластин, заключение о его индивидуальных особенностях

Важно отметить, что особенности фармакологического профиля определенного АГП отражены в его химической структуре. Другими словами, если АГП приписываются уникальные характеристики, то этот препарат должен обладать особыми свойствами пространственной/химической природы. Именно поэтому по ходу изложения темы будем обращаться к особенностям строения и сравнивать структуры различных АГП.

Рассмотрим химические формулы АГП (рис. 9). АГП II поколения делятся на 2 группы: в форме цвиттер-ионов, биполярные (А), содержащие карбоксильные группы, и монополярные (В). Цвиттер-ионная структура имеет пространственно разделенные положительный и отрицательный заряды (биполярная структура). Монополярные АГП, содержащие аминогруппу, проявляют только катионные (+) свойства. Следовательно, фармакологический профиль моно- и биполярных АГП имеет особенности (подробно будет рассмотрено ниже).

Химически реакционные группы (фармакофоры), ответственные за способность биластина и фексофенадина образовывать комплексы с H_1 -рецепторами, выделены цветом (рис. 10). «Эластичность» молекулы биластина (способность к индуцированному изменению конформации) лежит в основе строгой комплементарности биластина к узнающему сайту H_1 -рецептора, то есть высокого аффинитета. Экспериментальная оценка подтверждает этот вывод: константа диссоциации (Кд) комплекса биластин-рецептор находится в диапазоне наномолярных концентраций.

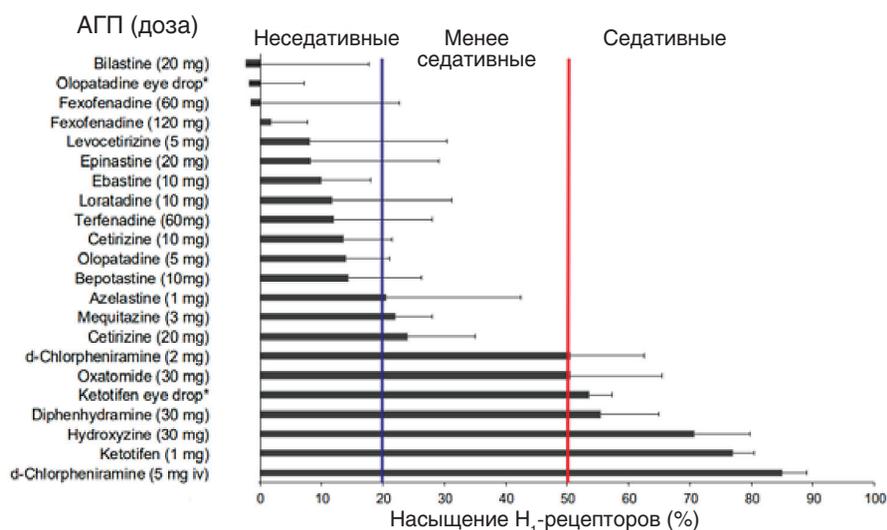


Рис. 8. Зависимость рецепторной оккупации центральных H_1 -рецепторов и седативные свойства АГП [8]

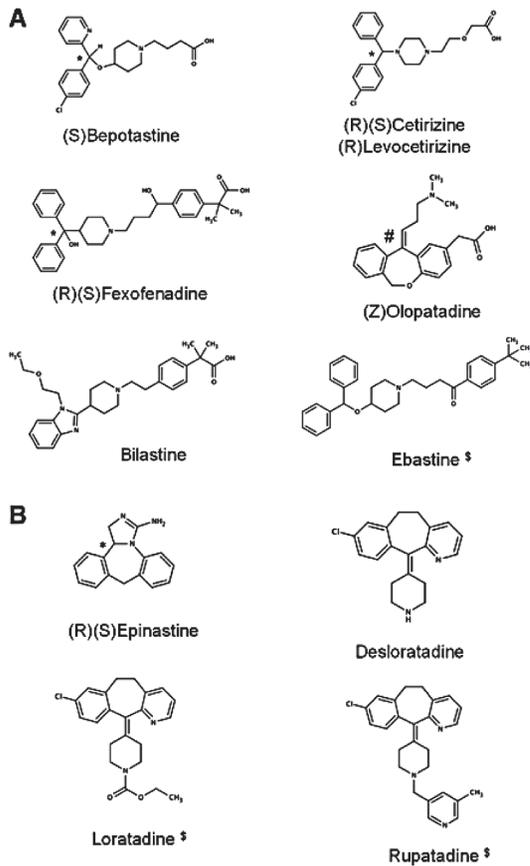


Рис. 9. Особенности химического строения АГП II поколения. Символ (*) указывает на асимметричный углерод, существование оптических изомеров, в том числе энантиомеров (для цетиризина, фексофенадина); символ (#) указывает на двойную связь, наличие цис-трансизомеров (олопатадин); символ (\$) указывает на пролекарство, которое в организме превращается в активный метаболит (лоратадин, рупатадин)

310 Да, а молекулярные массы фексофенадина и биластина существенно выше (501 и 463 Да соответственно).

Молекула биластина как представителя АГП со свойствами цвиттер-иона несет одновременно положительный и отрицательный заряд при физиологическом значении рН, затрудняя его проникновение в мозг. Особенности химической природы молекулы биластина нашли отражение в специфическом фармакологическом профиле АГП (брендовое наименование Никсар). В исследованиях *in vitro* показана высокая специфическая аффинность биластина к H_1 -рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам гистамина (H_2 , H_3 , H_4), серотонина, брадикинина, М-холино- и адренорецепторам. По данному показателю биластин в 3 раза превосходит цетиризин и в 5 раз – фексофенадин. В 2011 г. биластин пополнил арсенал АГП, поскольку обладал благоприятным фармакологическим профилем, обусловленным его индивидуальными молекулярными свойствами. Стандартная рекомендуемая доза биластина составляет 20 мг однократно в сутки. Антигистаминный эффект начинается через 30 мин, максимальный эффект персистирует с 30-й минуты до 26 ч. Так как биластин практически не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизменном виде, то при печеночной недостаточности повышение его системной биодоступности выше безопасного уровня маловероятно; биластин не проявляет кардиотоксического эффекта. Биластин – современный АГП, благоприятный профиль безопасности которого объясняется его высокой селективностью по отношению к H_1 -рецепторам, отсутствием печеночного метаболизма, наличием эффлюксных механизмов в ГЭБ, минимальным

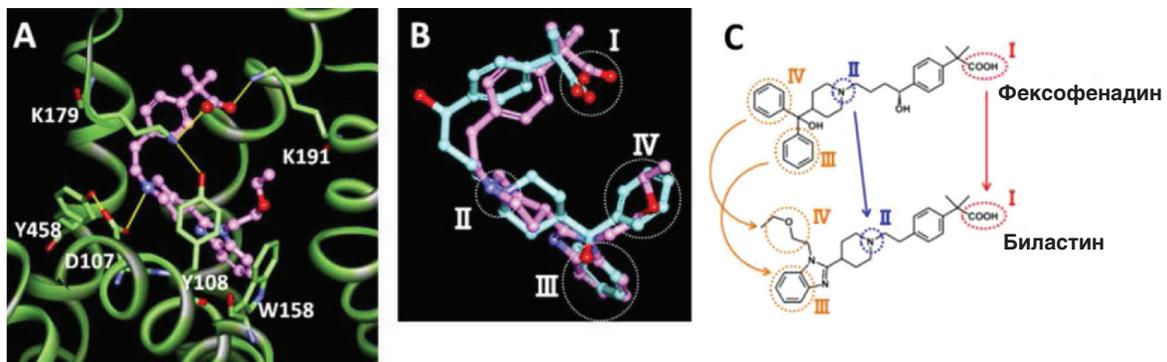


Рис. 10. Графическое представление взаимодействия биластина и фексофенадина с лигандсвязывающим доменом H_1 -рецептора. Молекулярный докинг *in silico* рецепторного комплекса выполнен с использованием метода компьютерного моделирования (CHARMm force field, Dassault Systèmes, Cedex, Франция)

В общем виде проникновение через ГЭБ зависит от градиента концентрации, гидрофильных свойств, размера молекулы и ее заряда. Обращает на себя внимание (рис. 11), что средняя молекулярная масса АГП II поколения составляет около

риском развития НЛВ. В большинстве случаев биластин обладает хорошей переносимостью; в стандартной терапевтической дозе он отличается менее выраженным седативным потенциалом по сравнению с другими АГП II поколения.

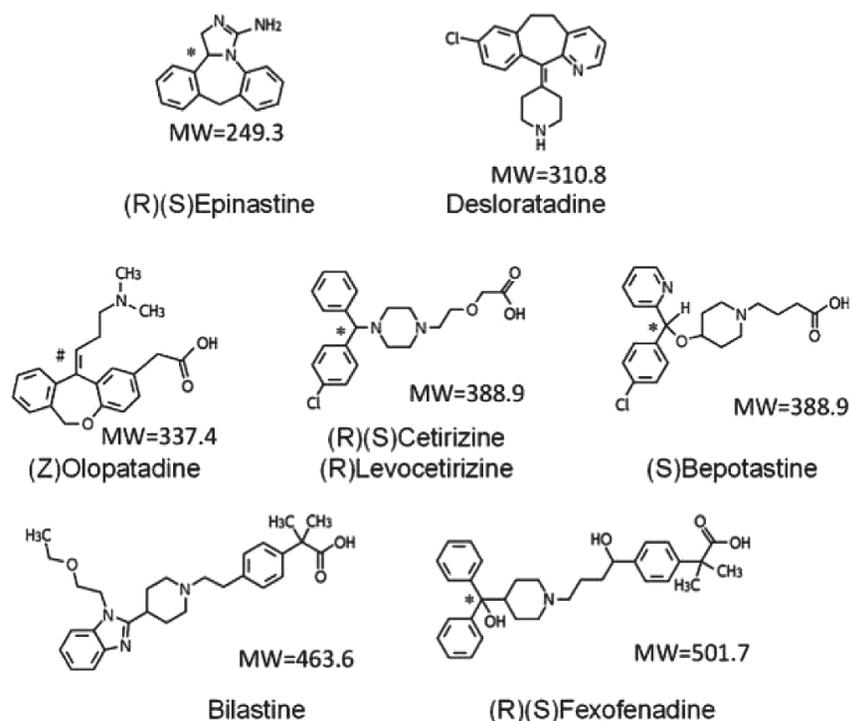


Рис. 11. Химическая природа различий АГП II поколения [8]

Заключение

Фармакологический вектор разработки идеального АГП предусматривает решение трех главных задач. Во-первых, препарат должен обладать максимальной селективностью по отношению к H_1 -рецепторам. Во-вторых, быть метаболически нейтральным. В-третьих, обладать минимальным риском развития НЛВ. Первая задача в настоящее время решена: современные АГП обладают предельным для низкомолекулярных веществ аффинитетом к H_1 -рецепторам. Так, константа диссоциации (Кд) комплекса биластин–рецептор находится в диапазоне наномолярных концентраций. Дальнейшее увеличение селективности возможно только при использовании технологии биологических высокомолекулярных средств. Вторая задача, а именно создание полностью метаболически нейтральной активной молекулы АГП, которая выводится из организма в неизмененном виде, представляется неосуществимой. Наличие в химической структуре АГП реакционно-активных химических радикалов и групп (они необходимы для обеспечения первой задачи – высокого сродства к H_1 -рецепторам) не позволяет АГП обойти метаболические системы печени. На этом пути у АГП есть выбор: метаболизм с участием системы цитохрома P450 или без участия микросомального окисления. Активный печеночный метаболизм АГП ферментами системы цитохрома P450 (эбастин, лоратадин, рупатадин) существенно повышает риск НЛВ. При решении третьей фармакологической задачи – минимизации риска

НЛВ – принимают во внимание существование трех основных пересечений путей лекарственных препаратов в организме – печеночные ферменты системы P450, OATP, P-гликопротеины. Благоприятный метаболический профиль элиминации биластина существенно снижает потенциальный риск НЛВ. В то же время фексофенадин и биластин – субстраты для P-гликопротеина. Совместное применение фексофенадина с кетоконазолом, эритромицином или дилтиаземом приводит к повышению плазменных концентраций фексофенадина в три раза. Однако именно участие P-гликопротеина в элиминации биластина и фексофенадина лежит в основе минимального риска седации при их назначении. Итак, идеальный АГП не может быть создан, поэтому у нас всегда есть выбор, основанный на индивидуальных свойствах молекулы АГП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine // *Ther Clin Risk Manag.* 2016. Vol. 12. P. 85–597. doi: 10.2147/TCRM.S105189
2. Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K., et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving // *Expert Opin Drug Saf.* 2016. Vol. 15. N 1. P. 89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786
3. Wolthers O.D. Bilastine: a new non-sedating oral H_1 -antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria // *Biomed Res Int.* 2013. Vol. 2013. P. 626837. doi: 10.1155/2013/626837
4. Hu Y., Sieck D.E., Hsu W.H. Why are second-generation H_1 -antihistamines minimally sedating? // *Eur J Pharmacol.* 2015. Vol. 765. P. 100–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.016

5. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study // *Clin Exp Allergy*. 2009. Vol. 39. N 3 9. P. 1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
6. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20. N 1. P. 213. doi: 10.3390/ijms20010213
7. Paško P., Rodacki T., Domagała-Rodacka R., et al. Second generation H₁-antihistamines interaction with food and alcohol – a systematic review // *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 93. P. 27–39. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.008
8. Tiligada E., Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century // *Br J Pharmacol*. 2020. Vol. 177. N 3. P. 469–489. doi: 10.1111/bph.14524
- during driving. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786
3. Wolthers OD. Bilastine: a new nonsedating oral H₁-antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Biomed Res Int*. 2013;2013:626837. doi: 10.1155/2013/626837
4. Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H₁-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol*. 2015;765:100–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.016
5. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x
6. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213. doi: 10.3390/ijms20010213
7. Paško P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, et al. Second generation H₁-antihistamines interaction with food and alcohol – a systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:27–39. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.008
8. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol*. 2020;177(3):469–489. doi: 10.1111/bph.14524

REFERENCES

Информация об авторе / Information about the author

Духанин Александр Сергеевич, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Alexander S. Dukhanin, Professor at the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University, MD, PhD, Professor. Address: 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russian Federation.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Источники финансирования

Подготовка статьи осуществлена при поддержке компании Берлин-Хеми/А.Менарини

Конфликт интересов

Спонсор публикации не принимал участие в подготовке статьи, поиске первоисточников и анализе данных, написании и правке рукописи, формировании выводов.

Автор декларирует отсутствие иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Funding source

The manuscript had been writing with the support of Berlin-Chemie/A.Menarini.

Competing interests

The sponsor of the publication did not participate in the preparation of the article, searching and analysis of data, writing and editing of the manuscript, formation of conclusions.

The authors declare that they have no other competing interests.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1387>

Аэропалинологический мониторинг воздушной среды в Ростовской области: результаты сезона палинации 2019 года

© Э.В. Чурюкина¹, О.П. Уханова², Е.А. Голошубова²

¹ Ростовский государственный медицинский университет; г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет; г. Ставрополь, Российская Федерация

ОБОСНОВАНИЕ. Повсеместно отмечается увеличение доли пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, вызванными пылью растений. Аэропалинологический мониторинг воздушной среды позволяет определить состав аэроаллергенов и их роль в формировании пыльцевой аллергии. Особенности образования воздушных пыльцевых спектров тесно связаны с ботанико-географическими и природно-климатическими условиями региона. Ростовская область имеет свои специфические особенности, что отражается на качественном и количественном составе пыльцевого дождя.

ЦЕЛЬ — изучить кинетику пыления аллергенных растений в г. Ростове-на-Дону, выделить преобладающие таксоны и составить календарь пыления растений для данного региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Аэроаллергены улавливали с использованием волюметрической ловушки Буркарда. Идентификацию пыльцы растений и спор грибов проводили методом микроскопии окрашенных предметных стекол, полученных с липкой ленты, покрытой специальной смесью.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 2019 г. в воздушной среде г. Ростова-на-Дону зарегистрированы 24 таксона (деревья, луговые, маревые, злаковые, сорные), обнаружены споры грибов в атмосферном воздухе, представленные плесневыми грибами *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata* в высоких нарастающих концентрациях. Выявлено увеличение вегетационного периода пыления деревьев (07.03.2019 — 31.06.2019), маревых (02.05.2019 — 03.10.2019), злаковых (02.04.2019 — 14.09.2019), сорных трав (18.07.2019 — 28.10.2019). По изменению концентрации пыльцы зарегистрировано три периода ее нарастания: весенне-летний, летний и летне-осенний. Обнаружено наличие пыльцевых зерен (ПЗ) березы в клинически значимой концентрации (36 ПЗ/м³) в данном степном регионе, увеличение пиковой концентрации амброзии (393 ПЗ/м³) в сравнении с этими же данными за 1971 г. (265 ПЗ/м³). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены региональные особенности спектра аэроаллергенов воздушной среды, составлен календарь пыления для г. Ростова-на-Дону.

Ключевые слова: аэропалинологический мониторинг; пыльца растений; споры грибов; поллиноз; амброзия

Для цитирования: Чурюкина Э.В., Уханова О.П., Голошубова Е.А. Аэропалинологический мониторинг воздушной среды в Ростовской области: результаты сезона палинации 2019 года // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 57–65. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1387>

Aeropalynologic monitoring of air pollution in the Rostov region: the results of the 2019 season

© E.V. Churyukina¹, O.P. Ukhanova², E.A. Goloshubova²

¹ Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation

² Stavropol State Medical University; Stavropol, Russian Federation

BACKGROUND: There is an increase in the proportion of patients suffering from allergic diseases caused by the plant pollen. Aeropalynologic monitoring of the air environment allows us to study the composition of aeroallergens and their role in the formation of pollen allergies. Features of the formation of aerial pollen spectra are closely related to the botanical-

Для корреспонденции

Чурюкина Элла Витальевна
Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, д. 29.
E-mail: echuryukina@mail.ru
ORSID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>

For correspondence

Ella V. Churyukina
29, Nakhichevansky lane, Rostov on Don, 344022,
Russian Federation.
E-mail: echuryukina@mail.ru
ORSID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>

Статья поступила 30.07.2020 г.
Received: 30.07.2020 г.
Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
О.Г. Елисютиной

geographical and natural-climatic conditions of the region. The Rostov region has its own specific features, which is reflected in the qualitative and quantitative composition of pollen rain.

AIM: To study the dynamics of pollination of allergenic plants in Rostov-on-Don, identify the prevailing taxa and create a calendar of pollination of plants for this region.

MATERIALS AND METHODS: Aeroallergens were detected by using a volumetric Burkard trap. The identification of plant pollen and fungal spores was performed by microscopy of colored slides obtained from a sticky tape covered with a special mixture.

RESULTS: In 2019, 21 taxa were registered in the air environment of Rostov-on-Don (trees, meadows, haze, cereals, weeds), fungal spores were found in the air, represented by the mold fungi *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata* in high growing concentrations. An increase in the vegetation period of pollination of trees (07.03.–31.06), mares (02.05–03.10), cereals (02.04–14.09), weeds (18.07–28.10) was detected. According to the dynamics of pollen concentration, three periods of its growth were registered: spring-summer, summer and summer-autumn. The presence of birch pollen grains in a clinically significant concentration (36 pollen grain (PG)/m³) in this steppe region, an increase in the peak concentration of ragweed (393 PG/m³) in comparison with the same data for 1971 (265 PG/m³) was found.

CONCLUSION: Regional features of the spectrum of air allergens were identified, and a dusting calendar was compiled for Rostov-on-Don.

Keywords: aeropalinological monitoring; plant pollen; fungal spores; pollinosis; ambrosia

For citation: Churyukina EV, Ukhanova OP, Golosubova EA. Aeropalinologic monitoring of air pollution in the Rostov region: the results of the 2019 season. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):57–65. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1387>

В последние годы значение аэропалеонтологических исследований постоянно возрастает в связи с неуклонным увеличением доли пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, вызванными пылью растений, прежде всего таких, как сезонный аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма (БА) [1]. В настоящее время до 20% населения Европы страдает поллинозом, который значительно влияет на качество жизни пациента, общую активность, профессиональную деятельность, социальную жизнь и часто приводит к увеличению материальных затрат [2].

Контроль качественного и количественного состава пылевого дождя, особенности сезонной и суточной динамики пыления отдельных таксонов, роль пылевых зерен в формировании пылевой аллергии — это неполный перечень проблем, которые в настоящее время активно исследуются. Решение этих проблем связано в том числе с проблемой мониторинга аэропалеонтологического состояния атмосферы и развитием сети аэропалеонтологических станций.

В настоящее время в Европе создана сеть аэропалеонтологического мониторинга, образована Европейская аэропалеонтологическая служба под эгидой Международной ассоциации аэроботаников. Обще-европейский банк аэропалеонтологических данных (пыльцы, спор грибов) объединяет информацию более 100 национальных станций аэропалеонтологического мониторинга со всей Европы и за ее пределами [3]. Создано мобильное приложение, позволяющее прогнозировать уровень пыльцы в

разных регионах и оценивать самочувствие пациентов в баллах [2].

Для стран Европы наиболее распространенными таксонами, вызывающими пылевую аллергию, являются пыльца злаковых трав, крапивы, а с учетом специфических территориальных продуцентов — береза, ольха, орешник (для стран Северной Европы), олива, постенница (для стран Средиземноморья) [4]. В отдельных регионах существенный вклад в развитие поллиноза может вносить пыльца полыни, подорожника, щавеля [4]. В США [5], Канаде [6], Франции, Великобритании, Азии и Австралии [7] основным аллергеном является пыльца амброзии.

В России служба аэропалеонтологического мониторинга существует с 1992 г., однако основные станции мониторинга сосредоточены в центральной полосе России. На юге России до 2019 г. существовали две волюметрические станции — в г. Ставрополе и г. Краснодаре. С 2019 г. начат мониторинг воздушной среды в г. Ростове-на-Дону, и данные, получаемые с этой станции, стали частью единого всероссийского проекта. На сайте Allergotop еженедельно публикуются данные о составе аэроаллергенов в г. Ростове-на-Дону, расположенном в степной зоне, что вносит коррективы в специфику состава воздушной среды. Ростовская область имеет свои климатогеографические особенности: умеренно-континентальный климат с сухим жарким летом, длинным вегетационным периодом растений, обеспечивает длительную палинацию пыльцы в окружающей среде. Это определяет повышенную заболеваемость поллинозом в Ростовской области (РО). По данным выборочных исследований,

каждый четвертый житель РО страдает пыльцевой аллергией [8].

Целью нашего исследования было изучение кинетики пыления аллергенных растений в г. Ростове-на-Дону, выделение преобладающих таксонов и составление календаря пыления растений для данного региона.

Материалы и методы

В 2019 г. мониторинг аэроаллергенов проводили в вегетационный период (с марта по ноябрь). Для проведения аэропалеонтологического мониторинга использовали волюметрическую ловушку Буркарда, позволяющую регистрировать частицы от 5 до 100 мкм. Скорость всасываемого воздуха составляет 10 л/мин, или 14,4 м³/сут, что соответствует примерно интенсивности дыхания взрослого человека. Пыльцеуловитель Буркарда снабжен флюгером, ориентирующим всасывающее отверстие в соответствии с направлением ветра. Барабан ловушки-импактора имеет часовой механизм, который может быть отрегулирован на любой интервал времени в течение 1 нед, поэтому пыльцеуловитель может непрерывно работать без дополнительного контроля в пределах 1 нед. Определение концентрации и идентификацию пыльцевых зерен (по размерам, особенностям их морфологического строения) проводили с использованием микроскопии (микроскоп «Ломо-Микмед-6») окрашенных препаратов (предметные стекла), полученных с липкой ленты (покрытой смесью вазелина и парафина), снятой с барабана ловушки-импактора. Параллельно информацию фиксировали в виде цифрового фото. Импактор устанавливали на высоте 10 м над уровнем земли [9]. Обработку предметных стекол осуществляли на кафедре почвоведения и оценки земельных ресурсов в Центре коллективного пользования «Современная микроскопия» Южного федерального университета. В дальнейшем определяли содержание пыльцевых зерен (ПЗ) в 1 м³.

Математическая обработка данных, построение графиков и диаграмм выполнены в программе MS Excel 2019. Для учета возможных ошибок, как аппаратных, так и субъективных, применен метод «скользящее среднее» к данным за период пыления (к «длинным» наблюдениям продолжительностью 7 дней). Календарь пыления построен с использованием пакета программ AeRobiology (http://rstudio-pubs-static.s3.amazonaws.com/487049_df18e86409664a2bb89f2b6c62f8feb0.html).

Результаты

Аэропалеонтологический мониторинг обнаружил, что для г. Ростова-на-Дону продолжительность сезона пыления составляет не менее 8 мес (март –

октябрь). В 2019 г. в воздушном бассейне региона зарегистрированы 24 таксона: береза (*Betula*), тополь (*Populus*), сосна (*Pinus*), ель (*Picea*), клен (*Acer*), орешник/лещина (*Corylus*), ольха (*Alnus*), ива (*Salix*), ясень (*Fraxinus*), вяз (*Ulmus*), липа (*Tilia*), дуб (*Quercus*), граб (*Carpinus*), шелковица (*Morus*), кипарисовые (*Cupressaceae*), злаки (*Poaceae*), бобовые (*Fabaceae*), подорожник (*Plantago*), щавель (*Rumex*), крапива (*Urtica*), конопля (*Cannabis*), семейств маревых (*Chenopodiaceae*), амброзия (*Ambrosia*), полынь (*Artemisia*). Также обнаружены нарастающие концентрации спор грибов (*Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum*).

Результаты мониторинга аэроаллергенов по месяцам наблюдения за 2019 г. в Ростове-на-Дону представлены следующим образом. Изменение концентрации пыльцы (скользящее среднее значение единиц ПЗ/м³) в марте: доминировали тополь (160 ПЗ/м³), вяз (61 ПЗ/м³), ольха (57 ПЗ/м³), обнаружены единичные ПЗ клена, кипарисовых, лещины, березы. При этом концентрация ПЗ значительно менее выражена в сравнении с таковой спор плесневых грибов: кладоспориум (3526 ед/м³), альтернрии (20 ед/м³). В апреле: преобладание палинации тополя (597 ПЗ/м³); активировались орешник (83 ПЗ/м³), кипарисовые (61 ПЗ/м³), клен (58 ПЗ/м³); отмечены максимальные значения концентрации ПЗ березы (36 ПЗ/м³); зарегистрированы единичные зерна щавеля, шелковицы, сосны. Концентрация спор грибов продолжала расти: кладоспориум (7328 ед/м³), альтернрия (237 ед/м³). В мае: наблюдаются максимальные значения концентрации ПЗ шелковицы (459 ПЗ/м³), отмечен рост концентрации крапивы (269 ПЗ/м³), – зерна которой с периодическим подъемом и падением наблюдали до октября, а также вяза (374 ПЗ/м³ с последующим снижением концентрации), щавеля (265 ПЗ/м³), сосны (51 ПЗ/м³), ели (48 ПЗ/м³), маревых (65 ПЗ/м³), подорожника (97 ПЗ/м³). Продолжала расти концентрация спор кладоспориума (24 510 ед/м³), альтернрии (618 ед/м³). В июне наблюдали продолжение палинации луговых и злаковых: крапива (44 ПЗ/м³), щавель (22 ПЗ/м³), маревые (13 ПЗ/м³), единичные зерна злаковых. При этом продолжается регистрация единичных ПЗ деревьев (клен, ольха, береза). По-прежнему высокие и нарастающие концентрации спор грибов: кладоспориум (18 227 ед/м³), альтернрии (569 ед/м³). В июле: в пик цветения луговых и злаковых трав доминирует концентрация ПЗ крапивы (41 ПЗ/м³), щавель снижает активность (12 ПЗ/м³), злаковые составляют 10 ПЗ/м³. Также зафиксировано начало пыления амброзии (с 16.07.2019 – единичные зерна) с тенденцией к постепенному увеличению концентрации (31.07.2019 – 19 ПЗ/м³). Надо отметить, что клинически значимые концентрации ПЗ амброзии (то есть те, при которых отмечаются

симптомы пыльцевой аллергии) составляют 10–30 и более ПЗ/м³, что означает возможные проявления амброзийного поллиноза уже в июле в РО. Споры грибов регистрируются в максимальной за весь период наблюдения концентрации: кладоспориум – 32 461 ед/м³, альтернария – 1556 ед/м³ (31.07.2019). Август: царство амброзии (393 ПЗ/м³ – 19.08.2019), полынь – 81 ПЗ/м³, конопля – 58 ПЗ/м³, маревые – 40 ПЗ/м³, крапива – 20 ПЗ/м³, щавель – 16 ПЗ/м³. Концентрация спор грибов стабильно высокая: кладоспориум – 27 744 ед/м³, альтернария – 982 ед/м³. Нами зафиксирован интересный феномен: в день максимальной концентрации ПЗ амброзии (393 ПЗ/м³ – 19.08.2019) наблюдался очередной резкий подъем концентрации спор грибов: кладоспориум – 21 069 ед/м³, альтернария – 721 ед/м³ (рис. 1). Как оказалось, это связано с чрезвычайными погодными условиями (гроза, ураган, дождь) в этот день. В сентябре начинается пик цветения полыни (133 ПЗ/м³), снижается концентрация ПЗ амброзии (111 ПЗ/м³). При этом зафиксирован скачкообразный рост концентрации спор альтернарии (380 ед/м³ – 18.09.2019) (см. рис. 1). В этот день, согласно данным метеостанций, отмечались дожди, повышение влажности до 78%. В октябре на фоне снижения концентрации ПЗ амброзии и полыни (до единичных ПЗ/м³) наблюдался скачок концентрации ПЗ полыни до 110 ПЗ/м³ (03.10.2019). Интересным представляется факт совпадения пика концентрации ПЗ полыни в данный день (03.10.2019) с пиком концентрации спор грибов в этот месяц: кладоспориум – 11 587 ед/м³, альтернария – 389 ед/м³, что также совпало с грозным дождем.

В результате аэропалеонтологического мониторинга были определены вегетационные периоды цветения растений в г. Ростове-на-Дону в сезон палинации 2019 г. А именно, вегетационный период цветения деревьев (первый пик палинации растений) наблюдался с 07.03.2019 по 31.06.2019 с активным пылением с 10.03.2019 по 29.05.2019. Нами отмечено более сильное пыление тополя (суммарное годовое содержание ПЗ достигало 3477 ПЗ/м³), орешника (615 ПЗ/м³), бука (431 ПЗ/м³), шелковицы (2214 ПЗ/м³ с пиком в мае 2019 г.), вяза (1414 ПЗ/м³), ольхи (577 ПЗ/м³), клена (250 ПЗ/м³), березы (308 ПЗ/м³), сосны и ели (226 и 273 ПЗ/м³ соответственно). Обнаружены таксоны кипарисовых, семейство которых сейчас часто используют в региональном ландшафтном дизайне (127 ПЗ/м³ с пиком в апреле). Кипарис аризонский, или кипарисовое дерево, – вечнозеленое растение, которое часто используется в качестве декоративной посадки в садах, парках и скверах. Также при проведении мониторинга зафиксирована пиковая концентрация пыльцы березы в клинически значимой концентрации –

36 ПЗ/м³ (за весь период вегетации – 222 ПЗ/м³), что является неожиданным в ростовском степном регионе. По данным аэропалеонтологического исследовательского мониторинга, проводимого в 1971 г., ее концентрация составляла 0 ПЗ/м³ [10]. Удельный вес основных пыльцевых таксонов в первую волну пыления представлен на рис. 2.

Активность цветения злаковых трав (второй пик палинации растений) в регионе в 2019 г. приходилась на период с 28.04.2019 по 30.07.2019 с длительным периодом вегетации с 02.04.2019 по 14.09.2019, маревые цвели на протяжении 5 мес (с 02.05.2019 по 03.10.2019). В летний период палинации доминировала пыльца крапивы – 32,7%, щавеля – 37,4%, злаков – 4,1%, маревых – 13,8% (рис. 3). Было отмечено раннее пыление злаков, которое началось единично с 28.04.2019 с последующим нарастанием и продолжалось в течение длительного периода – по октябрь. Концентрация маревых наблюдалась с суммарным содержанием пыльцевых зерен в мае – 381 ПЗ/м³ и августе – 472 ПЗ/м³.

Третий пик палинации растений в основном был сформирован поступлением в воздух пыльцы амброзии (*Ambrosia*), полыни (*Artemisia*), маревых (*Chenopodiaceae*), крапивы (*Urtica*) и длился с 01.08.2019 по 03.10.2019, при этом весь период вегетации составил 4 мес (с 18.07.2019 по 28.10.2019). В летне-осенний период палинации в 2019 г. преобладали ПЗ амброзии и полыни – 59,7 и 25,2% соответственно от общего числа ПЗ за данный период (рис. 4). Пыление сложноцветных в 2019 г. было интенсивным, максимальное число ПЗ в сутки амброзии достигало 393 ПЗ/м³, полыни – 133 ПЗ/м³ с суммарным содержанием ПЗ 3580 и 1056 ПЗ/м³ соответственно. Суммарное содержание ПЗ основных таксонов и зарегистрированные три волны палинации (весенняя, весенне-летняя и летне-осенняя) представлены на рис. 5, а.

Весь период проведения мониторинга наблюдались высокие концентрации спор грибов (*Alternaria* и *Cladosporium*). С апреля по март идет быстрое нарастание концентрации в десятки раз: *Alternaria* за март – 342 ед/м³, апрель – 2620 ед/м³, *Cladosporium* – 8967 и 98 935 ед/м³ соответственно. В мае и июне концентрация спор плесневых грибов держалась практически в неизменных концентрациях, для альтернарии – 6760 ед/м³ в мае и 6474 ед/м³ в июне, кладоспориума – 308 495 ед/м³ в мае и 274 449 ед/м³ в июне. В июле-августе с началом цветения сорных трав мы наблюдали резкий подъем концентрации *Alternaria* и *Cladosporium* (12 370 и 434 153 ед/м³ соответственно), с сентября начался такой же резкий спад концентрации спор альтернарии до 3175 ед/м³ и кладоспориума – 162 631 ед/м³. В ноябре нами выявлено также наличие спороношения грибов

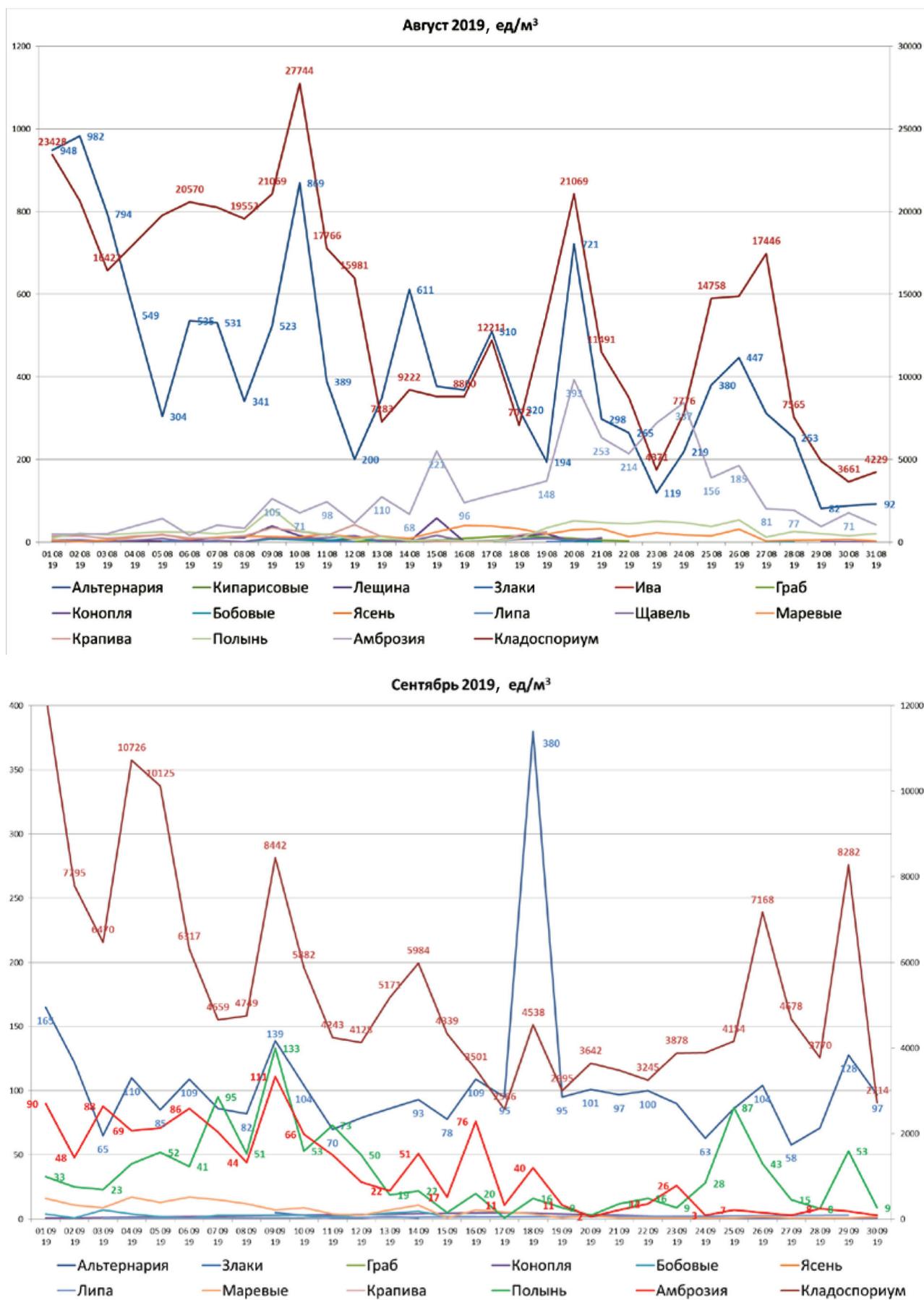


Рис. 1. Изменение концентрации пыли отдельных таксонов и спор грибов в августе и сентябре 2019 г. в Ростове-на-Дону

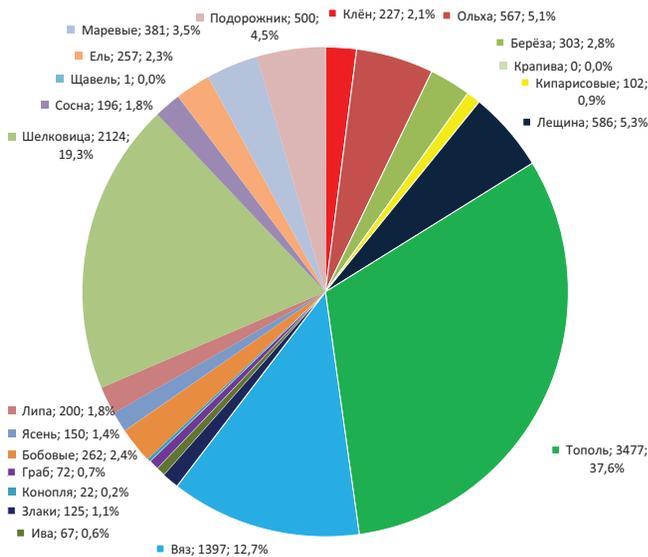


Рис. 2. Соотношение основных таксонов в первую волну пыления в г. Ростове-на-Дону, 2019 г. (пыльцевые таксоны обозначены цифрами и отмечены разными цветами)

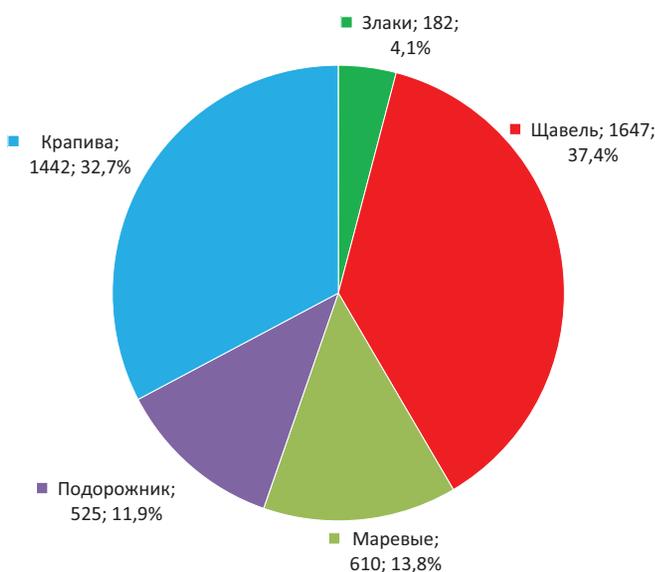


Рис. 3. Соотношение основных таксонов во вторую волну пыления в г. Ростове-на-Дону, 2019 г.

Alternaria – 1226 ед/м³ и *Cladosporium* – 94 539 ед/м³. Суммарная же концентрация спор плесневых грибов за весь период проведения мониторинга составила для *Alternaria* 49 340 ед/м³ и для *Cladosporium* – 1 958 249 ед/м³ (рис. 5, б).

По результатам исследования был составлен календарь пыления для г. Ростова-на-Дону. При этом необходимо отметить, что имеющийся до нашего исследования календарь цветения растений в регионе не обновлялся на протяжении 47 лет в связи с отсутствием постоянного аэропалинологического мониторинга и был составлен в 1972 г. по материалам исследовательской работы [10]. Нами обновлен



Рис. 4. Соотношение основных таксонов в третью волну пыления в г. Ростове-на-Дону, 2019 г.

календарь цветения и уровней концентрации растений, внесены данные по концентрации спор грибов (что ранее не отражалось) (рис. 6). Для составления календаря пыления были отобраны 23 таксона, пыльца которых доминирует в воздухе на территории г. Ростова-на-Дону и обладает аллергенными свойствами, а также включены полученные данные спорношения зафиксированных плесневых грибов (см. рис. 6).

Обсуждение

Результаты проведения аэропалинологического мониторинга в г. Ростове-на-Дону в 2019 г. (март-октябрь) включали следующее.

Обнаружены споры плесневых грибов в атмосферном воздухе на протяжении всего периода ведения мониторинга (март-ноябрь). Основные споры, выявленные в атмосферном воздухе, были представлены плесневыми грибами *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata*. Учитывая, что сенсibilизация плесенью является мощным фактором риска развития тяжелого аллергического ринита, БА, а также доминирование летучих спор *Cladosporium herbarum* в атмосфере, выявленное аэропалинологическим мониторингом, рекомендуется дальнейшее изучение аллергена *Cladosporium* и его влияния на возникновение и течение аллергического ринита и БА.

Выявлена особенность палинации растений в 2019 г., состоящая в увеличении вегетационного периода пыления деревьев (период с 07.03.2019 по 31.06.2019), злаковых (с 02.04.2019 по 14.09.2019), маревых (с 02.05.2019 по 03.10.2019), сорных трав (с 18.07.2019 по 28.10.2019).

В отличие от сезонов 1971–1974 гг., когда в атмосферном воздухе не удавалось обнаружить ПЗ березы [10], в 2019 г. ПЗ березы присутствовали в

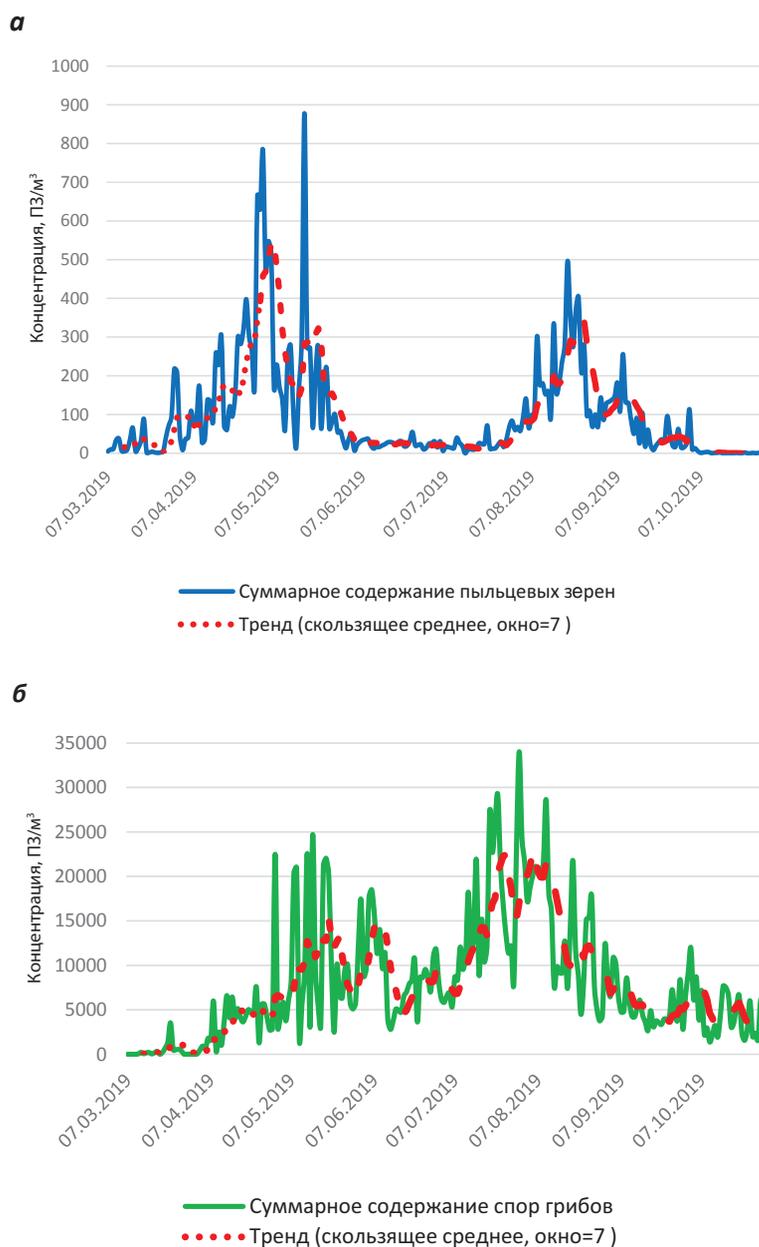


Рис. 5. Суммарное содержание ПЗ основных таксонов (а) и спор грибов (б) за период наблюдения (март-октябрь) 2019 г. в Ростове-на-Дону

заметных количествах (за весь вегетационный период – 222 ПЗ/м³ с пиком пыления в концентрации 36 ПЗ/м³).

Отчетливо заметным было увеличение пиковой концентрации ПЗ амброзии (393 ПЗ/м³) в сравнении с этими же данными за 1971–1974 гг. (265 ПЗ/м³). Обнаружение при аэропалинологическом мониторинге ПЗ кипарисовых (за вегетационный период – 127 ПЗ/м³, пик концентрации – в апреле) может быть объяснено изменением ландшафтных традиций в современных условиях.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлен качественный и количественный состав аэроаллергенов в окружающей среде

региона, определена кинетика пыления аллергенных растений и спороношения плесневых грибов в воздушной среде, составлен календарь пыления растений для г. Ростова-на-Дону. Одновременный период цветения трав и спороношения грибов увеличивает антигенную нагрузку [8], что способствует увеличению сенсибилизации и развитию аллергических заболеваний у населения Ростовской области. Наслоение периодов пыления растений способствует трансформации аллергических заболеваний в более тяжелые формы, расширению причинно-значимых аллергенов и микст-сенсибилизации [8]. Понимание спектра сенсибилизации пациента к аэроаллергенам может увеличить эф-

2019	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь
Альтернатива								
Кладоспориум								
Клён								
Ольха								
Берёза								
Кипарисовые								
Лещина								
Тополь								
Вяз								
Злаки								
Ива								
Граб								
Конопля								
Бобовые								
Ясень								
Липа								
Шелковица								
Сосна								
Щавель								
Ель								
Маревые								
Подорожник								
Крапива								
Полынь								
Амброзия								
2019	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь
 Низкий риск до 10 п.з.	 Средний риск до 30 п.з.	 Высокий риск до 100 п.з.	 Очень высокий риск свыше 100 п.з.					

Рис. 6. Календарь пыления растений и спороношения грибов для г. Ростова-на-Дону, 2019 г.

фективность подобранной аллергенспецифической иммунотерапии, а почасовая оценка концентрации пыльцы и спор грибов с параллельным наблюдением за метеорологическими условиями позволит уменьшить число обострений аллергических заболеваний и вызовов бригад скорой медицинской помощи. Проведение ежегодного мониторинга аэроаллергенов в атмосферном воздухе позволит создать статистическую модель для прогнозирования концентрации пыльцы растений и спор грибов на последующие годы и обеспечить в будущем прогнозирование заболеваемости аллергическими болезнями, вызванными пыльцой растений.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Н.И. Эпидемия аллергии – в чем причины? // Российский Аллергологический Журнал. 2004. № 1. С. 37–41.
- Agache I., Akdis C.A., Chivato T., et al., editors. EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care. Switzerland: EAACI, 2018.
- Sofiev M., Bergmann K.Ch. Allergic pollen. A Review of the production, release, distribution and health impacts. Dordrecht: Springer, 2013. doi: 10.1007/978-94-007-4881-1
- D'Amato G., Spiekma F.M. European allergenic pollen types // *Aerobiologia*. 1992. Vol. 8. N 3. P. 447–450. doi: 10.1007/bf02272914

- Howard L.E., Levetin E. Ambrosia pollen in Tulsa, Oklahoma: aerobiology, trends, and forecasting model development // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 113. N 6. P. 641–646. doi: 10.1016/j.anai.2014.08.019
- Breton M.C., Garneau M., Fortier I., et al. Relation-ship between climate, pollen concentrations of Ambrosia and medical consultations for allergic rhinitis in Montreal, 1994–2002 // *Sci Total Environ*. 2006. Vol. 370. N 1. P. 39–50. doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.05.022
- Pingping Y., Jiandong L., Hong Y. Impact of Ambrosia trifida invasion plant biodiversity // *Journal of Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry. Natural science edition*. 2010. Vol. 38. N 4. P. 189–194. (In Chinese).
- Чурюкина Э.В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе // *РМЖ*. 2019. Т. 27. № 3. С. 51–56.
- Принципы и методы аэропалеонтологических исследований / под ред. Н.Р. Мейер-Меликян, Е.Э. Северовой. М.: Медицина, 1999.
- Ракова К.А. Поллинозы города Ростова-на-Дону: дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 1977.

REFERENCES

- Il'ina NI. The epidemic of allergies – what are the reasons? *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal*. 2004;(1):37–41. (In Russ.).
- Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al, editors. *EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care*. Switzerland: EAACI; 2018.

3. Sofiev M, Bergmann KCh. *Allergic pollen. A Review of the production, release, distribution and health impacts*. Dordrecht: Springer; 2013. doi: 10.1007/978-94-007-4881-1
4. D'Amato G, Spiekma FM. European allergenic pollen types. *Aerobiologia*. 1992;8(3):447–450. doi: 10.1007/bf02272914
5. Howard LE, Levetin E. Ambrosia pollen in Tulsa, Oklahoma: aerobiology, trends, and forecasting model development. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):641–646. doi: 10.1016/j.anai.2014.08.019
6. Breton MC, Garneau M, Fortier I, et al. Relation-ship between climate, pollen concentrations of Ambrosia and medical consultations for allergic rhinitis in Montreal, 1994–2002. *Sci Total Environ*. 2006;370(1):39–50. doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.05.022
7. Pingping Y, Jiandong L, Hong Y. Impact of Ambrosia trifida invasion plant biodiversity. *Journal of Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry. Natural science edition*. 2010;38(4):189–194. (In Chinese).
8. Churyukina EV. Role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage. *RMZh*. 2019;27(3):51–56. (In Russ.).
9. Meier-Melikyan NR, Severova EE, editors. *Principles and Methods of Aeropalinological Research*. Moscow: Meditsina; 1999. (In Russ.).
10. Rakova KA. *Pollinozy goroda Rostova-na-Donu* [dissertation]. Krasnodar; 1977. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Чурюкина Элла Витальевна, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент.
Адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
E-mail: echuryukina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>

Уханова Ольга Петровна, главный внештатный аллерголог-иммунолог МЗ Ставропольского края, заведующая аллергологическим центром ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», профессор кафедры клинической иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 355000, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
E-mail: uhanova_1976@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>

Голошубова Елена Анатольевна, аспирант кафедры клинической иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», врач аллерголог-иммунолог, аэриолог.
Адрес: Российская Федерация, 355000, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
E-mail: goloshubovay@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8410-7080>

Ella V. Churyukina, Head of Division for Allergic and Autoimmune diseases, Rostov State Medical University, PhD, Docent.
Address: 29, Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.
E-mail: echuryukina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>

Olga P. Ukhanova, Professor of the Department of Clinical Immunology Stavropol State Medical University, MD, PhD.
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355000, Russian Federation.
E-mail: uhanova_1976@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>

Elena A. Goloshubova, Post-graduate Student of the Department of Clinical Immunology Stavropol State Medical University, the allergist-immunologist, aerobiologist.
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355000, Russian Federation
E-mail: goloshubovay@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8410-7080>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – О.П. Уханова, Э.В. Чурюкина. Сбор и обработка материала – Е.А. Голошубова. Статистическая обработка данных – Э.В. Чурюкина. Написание текста – Э.В. Чурюкина. Редактирование – О.П. Уханова. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Северовой Е.Э. за помощь в работе.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

E.V. Churyukina, O.P. Ukhanova – conceptualized and designed the study. E.A. Goloshubova – contributed to data collection, interpreted the results. E.V. Churyukina – conducted the statistical analyses. E.V. Churyukina – drafted the manuscript. O.P. Ukhanova – edited the draft of the manuscript. All authors provided significant contribution to the study and the manuscript preparation, approved the final version of the article before publication.

Acknowledgment

The authors express their gratitude to E.E. Severova for her help in the work.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1409>

Хроническая спонтанная крапивница у пациентов старше 65 лет

© Р.Я. Мешкова¹, А.В. Витчук¹, С.А. Аксенова¹, В.В. Битюцкая², Е.В. Волкова², Н.В. Ковригина¹, Е.В. Слабкая¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет; г. Смоленск, Российская Федерация

² Клиническая больница № 1, Смоленский областной центр аллергологии и иммунологии, г. Смоленск, Российская Федерация

ЦЕЛЬ — изучить распространенность и длительность хронической спонтанной крапивницы (ХСК), характер коморбидной патологии, а также содержание в периферической крови основных классов иммуноглобулинов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов в возрастных группах от 18 до 65 и старше 65 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 494 взрослых пациента с ХСК, находившихся под нашим наблюдением с 2014 по 2019 г. В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные старше 65 лет (51 человек, 10,3%); во 2-ю группу — пациенты от 18 до 65 лет (443 человека, 89,7%). У больных ХСК ангиоотеки встречались с одинаковой частотой независимо от возраста (в 1-й группе — у 49% больных, во 2-й группе — у 58,3%). В обеих группах преобладали женщины (90,2% в 1-й и 85,1% во 2-й). Длительность ХСК, превышающая 5 лет, реже встречалась у пожилых больных (6,8% в 1-й группе и 17,7% во 2-й; $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Независимо от возраста у большинства больных длительность ХСК колеблется от 1 года до 5 лет. Сочетание ХСК с индуцируемыми крапивницами не характерно для больных старше 65 лет. Анализ коморбидной патологии показал, что у пациентов старше 65 лет по сравнению с больными в возрасте от 18 до 65 лет достоверно чаще встречается сахарный диабет, реже — аутоиммунный тиреоидит и аллергический ринит. Влияние возраста больных ХСК на содержание IgG, IgM, IgA, С-реактивного белка в сыворотке крови не установлено. Уровень общего IgE был достоверно ниже у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с больными 2-й группы исследования (соответственно $84,1 \pm 18,44$ и $114,9 \pm 11,0$ МЕ/мл; $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено, что 1/10 часть взрослых больных ХСК составляют пациенты старше 65 лет, причем длительность заболевания у них редко превышает 5 лет. Выявлены особенности коморбидной патологии у этой категории больных. Показана разница в содержании общего IgE у больных разных возрастных групп.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; коморбидная патология; иммуноглобулины; пожилые; эбастин

Для цитирования: Мешкова Р.Я., Витчук А.В., Аксенова С.А., Битюцкая В.В., Волкова Е.В., Ковригина Н.В., Слабкая Е.В. Хроническая спонтанная крапивница у пациентов старше 65 лет // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 66–74. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1409>

Chronic spontaneous urticaria in patients over 65 years old

© R.Ya. Meshkova¹, A.V. Vitchuk¹, S.A. Aksenova¹, V.V. Bitutskaya², E.V. Volkova², N.V. Kovrigina¹, E.V. Slabkaya¹

¹ Smolensk State Medical University; Smolensk, Russian Federation

² Clinical Hospital № 1, Smolensk Regional Center of Allergology and Immunology; Smolensk, Russian Federation

AIM: To study clinical and immunological features in chronic spontaneous urticaria patients aged 65+ and 18–65 yo.

MATERIALS AND METHODS: In total, the study included 494 adult patients with chronic spontaneous urticaria (CSU), who were under our supervision from 2014 to 2019. Depending on the age, the patients were divided into 2 groups according to their age: group 1 included patients over 65 years old (51 subjects, 10.3%); group 2 — patients 18–65 years old (443 subjects, 89.7%). In patients with CSU, angioedema was found with the same frequency regardless of age (group 1 — in 49% of patients, in group 2 — in 58.3%). Female were predominated in both groups (90.2% in the 1st and 85.1% in the 2nd). The duration of CSU exceeding 5 years was less common in elderly patients (in group 1 — 6.8%, in group 2 — 17.7%; $p < 0.05$).

Для корреспонденции

Мешкова Раиса Яковлевна
Российская Федерация, 214019, г. Смоленск,
ул. Крупской, д. 28.
E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

For correspondence

Raisa Y. Meshkova
28, Krupskaya, Smolensk, 214019,
Russian Federation.
E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

Статья поступила 05.10.2020 г.
Received: 05.10.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

RESULTS: The duration of CSU ranges from 1 to 5 years in most patients regardless of age. The combination of CSU with inducible urticaria is not typical for patients over 65 years old. The analysis of comorbid pathology showed that diabetes mellitus is significantly more common and, less often – autoimmune thyroiditis and allergic rhinitis in patients over 65 years old, in comparison with patients aged 18–65 years old. The influence of the age of patients with CSU on IgG, IgM, IgA, CRP levels in blood serum has not been established. The level of total IgE was significantly lower in patients of the elder age group in comparison with the 2nd group (84.1 ± 18.44 IU/ml and 114.9 ± 11.0 IU/ml; $p < 0.05$, respectively).

CONCLUSION: It is registered that 1/10 of the adult patients with CSU are over 65 years old, and the duration of the disease in them rarely exceeds 5 years. The features of the comorbid pathology in this category of patients have been revealed. The difference in the content of total IgE in patients of different age groups is shown here.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; comorbidity; immunoglobulins; elderly; ebastine

For citation: Meshkova RYa, Vitchuk AV, Aksenova SA, Bitutskaya VV, Volkova EV, Kovrigina NV, Slabkaya EV. Chronic spontaneous urticaria in patients over 65 years of age. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):66–74.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1409>

Хроническая крапивница клинически представляет собой зудящие волдыри и/или ангиоотеки, сохраняющиеся не более 24 ч на одних и тех же местах и возникающие с разной интенсивностью и периодичностью в течение 6 нед. В настоящее время в соответствии с международными и российскими рекомендациями [1, 2] выделяют несколько видов хронической крапивницы, в том числе наиболее часто встречающийся вариант – хроническую спонтанную крапивницу (ХСК), а также крапивницу, индуцированную различными физическими факторами (холод, солнце, давление и др.) [3]. Патогенетические механизмы ХСК активно изучаются. На сегодняшний день известно два эндотипа ХСК, а именно: аутоиммунный тип I, когда у больных ХСК обнаруживают IgE против аутоантител или аутоаллергенов [например, IgE против антител к тиреопероксидазе (АТПО) или против IL-24], и аутоиммунный тип IIb, когда выявляют IgG против IgE или Fc ϵ R1 на тучных клетках и базофилах [4]. Распространенность хронической крапивницы оценивается в 0,5–5%, тогда как распространенность всех типов крапивницы оценивается примерно в 9% [5].

Общеизвестным является тот факт, что население планеты стареет. Увеличивается и доля пожилых людей среди пациентов с ХСК. Немногочисленные эпидемиологические исследования ХСК у пожилых показали, что доля таких пациентов составляет от 4,1 до 9,4% [4, 5]. Однако на сегодняшний день в литературе мало данных, касающихся не только эпидемиологии, но и клинических аспектов ХСК, частоты и характера сопутствующих заболеваний, а также профиля эффективности и безопасности лечения и стратегий ведения пожилых пациентов. ХСК у пациентов старших возрастных групп может быть ассоциирована с хроническими инфекционными, аутоиммунными или неопластическими заболеваниями. Все это вызывает необходимость изучать особенности коморбидной патологии у

пожилых. В единичных работах, посвященных изучению ХСК у пожилых пациентов, отмечают особенности клинического течения, увеличение концентрации аутоантител [6–8].

В то же время следует оценивать особенности препаратов, применяемых для лечения ХСК у лиц старшего возраста. Полипрагмазия, которая часто встречается у пожилых людей, может вызвать проблемы с безопасностью из-за лекарственного взаимодействия. Неседативные антигистаминные препараты нового поколения применяются как первая линия терапии у пациентов с ХСК всех возрастов [1, 2]. Однако нет данных о фактическом профиле безопасности антигистаминных препаратов нового поколения в более высоких дозах для пожилых пациентов, хотя такая рекомендация предлагается в международных рекомендациях в качестве второй линии терапии ХСК [1]. Старение может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств.

Таким образом, немногочисленные сведения, касающиеся клинической картины, лабораторных исследований и подходов к терапии пожилых пациентов, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – провести изучение распространения и длительности ХСК, характера коморбидной патологии, а также содержания в периферической крови основных классов иммуноглобулинов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов в возрасте старше 65 лет в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет.

Материалы и методы

В исследование включены 494 пациента с ХСК, находившихся на лечении в Смоленском центре GA²LEN с 2014 по 2019 г. Диагноз ХСК устанавливали в соответствии с российскими и международными рекомендациями по крапивнице [1–3]. Все пациенты с ХСК были разделены по возрасту

на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные старше 65 лет – 51 человек (10,3%; 95% ДИ 7,6–13); во 2-ю группу – в возрасте от 18 до 65 лет – 443 человека (89,7%; 95% ДИ 87–92,4).

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее выявление сопутствующих индуцированных и других видов крапивниц (холодовой, тепловой, холинергической, дермографической, крапивницы от давления). Исследования проводили в соответствии с международными стандартами по индуцированным крапивницам [3]. Коморбидную аллергопатологию, такую как аллергический ринит (АР), атопическая бронхиальная астма (АБА), атопический дерматит (АтД), диагностировали на основании клинико-anamnestических данных, инструментальных методов обследования, проведения кожных скарификационных проб с аллергенами, определения аллергенспецифических IgE in vitro. Коморбидную соматическую и эндокринную патологию выявляли с применением инструментальных методов эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), УЗИ, общеклинических лабораторных исследований, консультаций узких специалистов. Пациентам в обеих группах (в группе 1 – 11 больных, в группе 2 – 76 больных) проводили внутрикожный тест с аутологичной сывороткой (ASST) по методу Hide.

Иммунологические исследования включали определение содержания основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE) в сыворотке крови методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод). Диапазон нормальных значений содержания сывороточных иммуноглобулинов: IgG – 8–18 г/л, IgA – 0,9–4,5 г/л, IgM – 0,6–2,8 г/л, IgE – 0–100 МЕ/мл. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе с использованием реагентов Beckman Coulter. Диапазон нормальной концентрации СРБ в сыворотке крови – 0–5 г/л.

Статистический анализ проводили методом непараметрической статистики. Описательную статистику анализировали, используя среднее и ошибку среднего ($M \pm m$), определение 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для расчета уровня значимости (p) использовали критерий Манна–Уитни (оценка различий изучаемых числовых показателей между группами исследования), критерий Фишера (оценка различий частоты встречаемости изучаемого показателя между группами исследования). Критической величиной уровня значимости считали $p < 0,05$. Для обработки данных использовали программное обеспечение MS Excel и R-statistics.

Результаты и обсуждение

Из числа всех наблюдавшихся авторами больных с ХСК в возрастную группу старше 65 лет вошел

51 пациент (группа 1) (10,3%; 95% ДИ 7,6–13), тогда как 443 пациента (группа 2) были в возрасте от 18 до 65 лет (89,7%; 95% ДИ 87–92,4). Средний возраст больных 1-й группы составил $73,5 \pm 0,91$ года, во 2-й группе – $39,7 \pm 0,64$ года.

Полученные авторами результаты о распространенности ХСК у пациентов старших возрастов несколько выше, чем в ранее опубликованных данных других исследователей. Так, эпидемиологическое исследование ХСК у пожилых, проведенное в Корее в 2012 г., показало, что доля пожилых пациентов составила 4,1%, в Европе этот показатель в 2013 г. оказался выше и составил 9,4% [9, 10]. В исследовании, проведенном за период с 2010 по 2014 г., годовой прирост больных с ХСК составил 23,5% с двумя возрастными пиками у пациентов до 10 лет и старше 65 лет [11, 12]. В приведенном исследовании доля пациентов старше 65 лет составила 1/10 часть всех взрослых пациентов. Это может быть связано как с увеличением числа лиц пожилого возраста, так и с процессами старения кожи, в которой у людей пожилого возраста происходят структурные и физиологические изменения. В частности, уменьшение толщины дермы и кожной васкуляризации, снижение количества тучных клеток в коже с одновременным повышением способности к высвобождению ими гистамина [13]. Известно, что крапивница у части пациентов сочетается с ангиоотеками (АО) [1]. В проведенном авторами исследовании выявлено, что АО встречаются с одинаковой частотой у больных разных возрастов. Так, у пациентов старше 65 лет в 49% (95% ДИ 35,3–62,7%), а в возрасте 18–65 лет – в 58,3% (95% ДИ 53,5–63).

Следует отметить, что в обеих исследуемых группах преобладали женщины, в 1-й группе женщин было 46 (90,2%; 95% ДИ 82–98,4), мужчин – 5 (9,8%; 95% ДИ 1,6–18); во 2-й группе женщин было 377 (85,1%; 95% ДИ 81,8–88,4), мужчин – 66 (14,9%; 95% ДИ 11,6–18,2). При этом женщины среди пациентов с ХСК в возрасте старше 65 лет составляют подавляющее большинство – 90,2%. Эти данные согласуются с известными в литературе сведениями о более частой встречаемости женщин во всех возрастных группах взрослых больных с ХСК, чем у мужчин [4, 7, 8], хотя механизмы таких различий остаются неясными.

Длительность ХСК у пациентов старшей возрастной группы отличалась от таковой в возрастной группе взрослых пациентов 18–65 лет. Оказалось, что у больных старше 65 лет достоверно реже встречается крапивница длительностью более 5 лет. В этой связи следует отметить, что для большинства взрослых пациентов характерна длительность ХСК до 1 года. В то же время у 1/3–1/5 пациентов всех возрастов отмечается сохранение крапивницы на протяжении от 1 года до 5 лет (табл. 1).

Таблица 1. Длительность течения ХСК у пациентов разных возрастных групп

Группа	Пациенты с разной длительностью ХСК, %					
	<1 года		От 1 года до 5 лет		≥5 лет	
	%	95% (ДИ)	%	95% (ДИ)	%	95% (ДИ)
1	63,6	49,4–77,9	29,5	16,1–43,0	6,8*	0–14,2*
2	60,6	55,4–65,7	21,7	17,4–26,1	17,7	13,7–21,7

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении данных 1-й и 2-й групп исследования.

Полученные авторами данные согласуются с известными в литературе о том, что средняя длительность заболевания колеблется от 1 года до 3–5 лет [11].

Что касается сочетания ХСК с другими видами крапивниц, то установлено, что у пациентов старше 65 лет ни в одном случае не наблюдалось холодовой и дермографической крапивницы, тогда как эти виды индуцируемых крапивниц имели место у больных 18–65 лет (соответственно в 3 и 7,2% случаев). Холинергическая крапивница встречается в обеих возрастных группах с одинаковой частотой: в 1-й группе – 2% (95% ДИ 0–5,8), во 2-й группе – 2,3% (95% ДИ 0,9–3,6).

Аутоиммунная крапивница выявлена в обеих возрастных группах. Положительный ASST у больных старше 65 лет отмечался в 27,3% случаев (95% ДИ 1–53,6), во 2-й группе – в 39% случаев (95% ДИ 32,1–45,8).

Анализ коморбидной патологии у пациентов с ХСК исследуемых групп показал, что можно выделить характерную для больных старше 65 лет связь с рядом заболеваний. Оказалось, что самой частой коморбидной патологией является сахарный диабет 2-го типа, тогда как патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронические очаги инфекции встречаются с одинаковой частотой во всех возрастах. Обращает на себя внимание тот факт, что аутоиммунный тиреоидит достоверно реже встречается у пациентов старших возрастов, так же как и АР (табл. 2).

В литературе описаны наиболее частые коморбидные заболевания у пациентов с ХСК, а

именно заболевания ЖКТ, что выявлено и в данном исследовании. Такое коморбидное заболевание, как, например, АР, описано у 50,1% больных ХСК, но при этом в когорте пациентов не выделяли группу пожилых [9].

Иммунологические исследования имели целью сравнить содержание сывороточных иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, а также общего IgE у пациентов с ХСК в разных возрастных группах. Оказалось, что возрастные различия пациентов, страдающих ХСК, практически не влияют на уровень основных сывороточных иммуноглобулинов. Так, уровень IgG в 1-й группе составил $10,3 \pm 0,61$ г/л, во 2-й группе – $10,2 \pm 0,2$ г/л; уровень IgM в 1-й группе $1,4 \pm 0,14$ г/л, во 2-й группе – $1,8 \pm 0,06$; уровень IgA в 1-й группе $1,8 \pm 0,14$ г/л, во 2-й – $1,8 \pm 0,11$ г/л.

Что касается содержания в крови общего IgE у пациентов с ХСК, то в группе больных старше 65 лет его уровень достоверно ниже по сравнению с пациентами 18–65 лет – соответственно $84,1 \pm 18,44$ и $114,9 \pm 11$ МЕ/мл ($p < 0,05$) (см. рисунок).

Однако следует отметить, что пациенты обеих групп имели индивидуальные показатели IgE выше верхнего значения нормы, равного 100 МЕ/мл. Так, в группе 1 таких пациентов было 36% (95% ДИ 17,2–54,8%), а в группе 2 – 38,6% (95% ДИ 30,4–45,98%). Снижение уровня общего IgE является вероятным биомаркером ХСК типа IIb. Однако наличие у части пожилых пациентов повышенного уровня IgE, по-видимому, свидетельствует о патогенетической неоднородности этой группы больных и требует дальнейшего изучения [14, 15].

Таблица 2. Коморбидная патология у пациентов с ХСК

Коморбидная патология	Группа 1		Группа 2	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Аутоиммунный тиреоидит	5,9*	0–12,3*	26,2	18,9–33,6
Сахарный диабет 2-го типа	19,6*	8,7–30,5*	7,9	5,4–10,4
Аллергический ринит	5,9*	0–12,3*	22,6	18,7–26,5
Атопическая бронхиальная астма	9,8	1,6–18,0	7,0	4,6–9,4
Атопический дерматит	2,0	0–5,8	4,1	2,2–5,9
Хроническая патология желудочно-кишечного тракта	100	–	96,2	94,4–98,0
Хронические очаги инфекции	27,5	15,2–39,7	20,8	17,0–24,5

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении данных 1-й и 2-й групп исследования.

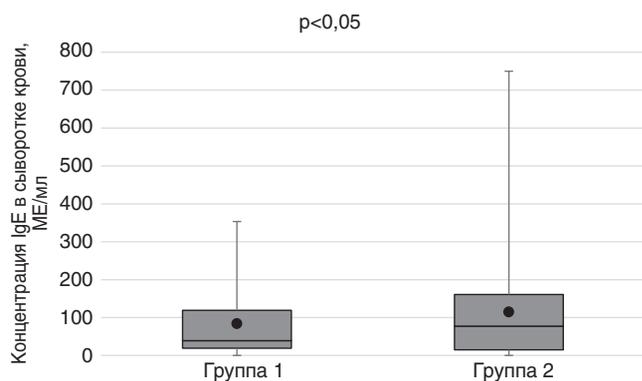


Рисунок. Концентрация IgE в сыворотке крови больных ХСК

Одним из методов, рекомендуемых для обследования пациентов с ХСК, является определение концентрации СРБ [11, 15]. Оказалось, что повышение значений СРБ имело место во всех возрастных группах, а средние показатели достоверно не различались. Так, в 1-й группе концентрация СРБ составляла $14,9 \pm 4,26$ г/л, во 2-й — $11,1 \pm 1,32$ г/л ($p > 0,05$). Повышение концентрации СРБ выше нормы обнаружено в 1-й группе у 53,3% пациентов (95% ДИ 35,5–71,2%), во 2-й группе — у 45,4% больных (95% ДИ 39,8–51%). Эти данные сходны с имеющимися в литературе [15].

В соответствии с современными международными и российскими рекомендациями, первой линией терапии хронической крапивницы является применение H_1 -антигистаминных препаратов (H_1 -АГП) второго поколения [1, 2]. С этих позиций всем нашим пациентам независимо от возраста рекомендуется этот алгоритм лечения. Однако почти половина больных оказывается устойчивой к терапевтической дозе препаратов, и встает вопрос о назначении 2-й линии терапии, а именно off label увеличении дозы H_1 АГ в 2–4 раза [10]. Сложности подбора терапии, особенно для пациентов пожилого возраста, сопряжены также с безопасностью применения препаратов в течение длительного срока лечения. Интересно отметить, что в когортном исследовании у больных ХСК было показано, что назначение лекарств на период менее 3 мес было у 12% пациентов, от 3 до 12 мес — у 26,2%, от 12 до 24 мес — у 23%, от 24 до 36 мес — у 17,7%, от 36 до 48 мес — у 13,4% и более 48 мес — у 7,8%. Что касается отдельных препаратов, то за 5-летний период наблюдения 27,2% пациентов назначали только H_1 -АГП, причем неседативные АГП получали 69,7% больных, среднее количество дней назначения равно $45,8 \pm 126,5$ [16]. Приведенные данные свидетельствуют о трудностях терапии ХСК и сложности подбора и оптимизации назначения H_1 -АГП, особенно у пациентов пожилого возраста. В реальной клинической практике назначение препаратов первой линии терапии в 40–50% случаев

дает клинический эффект, в таких случаях не требуется переход на 2-ю или 3-ю линию терапии. Следует отметить, что на сегодняшний день единственным из неседативных H_1 -АГП второго поколения, разрешенным к применению в увеличенной в 2 раза дозе, является эбастин (10 и 20 мг). Более чем 30-летний опыт использования эбастина позволил оценить его эффективность и безопасность, в том числе и у больных хронической крапивницей [16]. Особенностью фармакокинетики эбастина является то, что он быстро метаболизируется в активную форму — каребастин. Выраженное противоаллергическое действие препарата начинается через 1 ч после однократного приема эбастина в дозе 10 или 20 мг. Эбастин обладает высокой биодоступностью. Максимальная концентрация каребастина в плазме крови возрастает в зависимости от принятой дозы эбастина, но время достижения максимальной концентрации и конечный период полувыведения остаются стабильными как у молодых, так и у пожилых лиц, что позволяет принимать этот препарат всем пациентам без коррекции дозы [17].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали безопасность эбастина. В перекрестном 7-дневном плацебоконтролируемом исследовании проводили сравнение эффектов высоких доз эбастина и терфенадина на длительность интервала QTc. Согласно результатам исследования, эбастин 60 мг не влиял значительно на интервал QT. Во всех случаях удлинение интервала QTc после приема 100 мг эбастина было значительно меньше, чем после терфенадина [18, 19].

Кроме того, приведены доказательства безопасности при разных лекарственных взаимодействиях (между эбастин и эритромицином и кетоконазолом) [20].

При исследовании способности эбастина угнетать кожную реакцию на гистамин отмечено, что эбастин в зависимости от дозы уменьшал размеры волдыря, вызванного гистамином, в большей степени, чем цетиризин (10 мг), фексофенадин (120 мг) и лоратадин (10 мг) [21].

Эффективность эбастина при лечении хронической крапивницы оценивалась у взрослых пациентов в 2 рандомизированных, двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [16]. В рандомизированном исследовании, основной целью которого было прогнозирование результатов лечения ХСК с использованием H_1 -АГП второго поколения ($n=213$), показано, что все АГП (эбастин, биластин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин) обеспечивали сопоставимую эффективность в угнетении симптомов (выраженность симптомов оценивали с использованием показателей активности крапивницы UAS 7 и качества жизни Dermatology Life Quality Index) более 8 нед лечения [16].

Важно отметить, что в литературе имеются данные об эффективности и безопасности применения эбастина для лечения хронической крапивницы в исследованиях продолжительностью 12 мес (табл. 3).

неседативных H_1 -АГ при хронической крапивнице у пожилых пациентов, авторами не обнаружено. Оптимизация лечения ХСК у лиц старше 65 лет – проблема, требующая своего решения.

Таблица 3. Результаты клинического изучения лечебной эффективности эбастина при хронической крапивнице, по данным многоцентровых исследований [20]

Число пациентов	Длительность лечения	Количество клинических центров	Лечение*	Выводы	Опубликовано
251/58	6 мес + 6 мес	11	<i>Кестин</i> (эбастин) 10 мг	В течение 6 мес лечения доля пациентов с постоянным зудом снизилась с 23,9% в начале исследования до 4,8% через 6 мес, а пациентов с уртикарными высыпаниями размером 30 мм и более – с 28,7 до 7,2% ($p=0,0001$). Через 6 мес более 70% пациентов и врачей оценили общую эффективность эбастина как оптимальную или хорошую. Значительные различия ($p=0,0001$) отмечены во всех симптомах в подгруппе пациентов ($n=58$), которые продолжили терапию в следующие 6 мес	Rhône-Poulenc Rorer. Open long-term study of the safety, tolerability of ebastine (LAS W 0-90) in patients with chronic urticaria (study CLIN 2.12). Antony Cedex (France): RhônePoulenc Rorer; 1988 Dec. Report no.: 69 (PART IV.B.1)
195	12 мес	13	<i>Кестин</i> (эбастин) 10 мг	За 12 мес наблюдалось явное улучшение симптомов, включая зуд, количество и размер высыпаний. Доля пациентов с сильным зудом снизилась с 22% в начале исследования до менее 1% через 12 мес, доля пациентов с высыпаниями размером 30 мм и более – с 15 до 3%	Rhône-Poulenc Rorer. A long-term (one-year) safety and efficacy phase III study of ebastine (10 mg) in the treatment of chronic urticaria in adult patients (study EBA 020). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer; 1997 Jul. Report no.: RP-64305-020

Примечание. * Лечение проводилось с применением антигистаминного препарата Кестин, МНН эбастин.

Рекомендации EAACI/GA²LEN/EDF/WAO по крапивнице предлагают назначение off label увеличенной до 2–4-кратной дозы H_1 -АГП второго поколения пациентам, резистентным к терапевтической дозе [2]. Проведенное несравнительное исследование показало, что эбастин хорошо переносится и эффективен при более высоких дозах у пациентов с ХСК [21]. В этом исследовании 30 пациентов принимали эбастин в течение 4 нед; начальную дозу 10 мг увеличивали после 1–2 нед лечения у пациентов с неадекватным ответом до 20 мг, а затем до 40 мг. В итоге индекс активности ХСК (UAS 7) снизился и через 4 нед составил <1. Кроме того, у 17; 8 и 2 пациентов симптомы исчезли при дозах 10; 20 и 40 мг соответственно. Один пациент сообщил о легком седативном эффекте при приеме эбастина в дозе 40 мг. Исследования эбастина в дозе 20 мг при индуцированных типах заболевания показали, что препарат эффективно предотвращает симптомы холодовой [22] и дермографической крапивницы. В конце исследования врачи оценили общую переносимость эбастина как «хорошую» у 87,3%. Фактор увеличения дозы (терапевтическая 10 мг и увеличенная 20 мг) при сохранении безопасности лечения делает эбастин препаратом выбора для больных ХСК, в том числе и пожилого возраста, и позволяет, не переходя в режим off label терапии, использовать его длительными курсами.

Обращает на себя внимание тот факт, что специальных исследований, посвященных применению

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены особенности течения ХСК у пожилых пациентов старше 65 лет, которые составляют 10,3% взрослых больных, страдающих ХСК.

1. Длительность ХСК более 5 лет у пациентов старше 65 лет встречается достоверно реже, чем у больных в возрасте от 18 до 65 лет.

2. Из коморбидной патологии в группе больных старше 65 лет достоверно чаще встречается сахарный диабет 2-го типа. АР, АтД могут быть отнесены к редкой коморбидной патологии пожилых пациентов.

3. Уровень общего IgE в группе пациентов старше 65 лет оказывается достоверно более низким, чем у больных от 18–65 лет. Концентрация СРБ увеличена у взрослых пациентов всех возрастов.

Мировой и собственный опыт демонстрирует, что возможность применения эбастина в терапевтической (10 мг) и увеличенной (20 мг) дозировке при сохранении безопасности лечения позволяет назначать его больным ХСК, в том числе лицам пожилого возраста, длительными курсами, не нарушая режим off-label терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diag-

- nosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
2. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и соавт. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница // *Российский Аллергологический Журнал*. 2018. Т. 15. № 5. С. 47–62.
 3. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
 4. Kaplan A. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria // *Allergy Asthma Proc*. 2018. Vol. 9. N 3. P. 184–190. doi: 10.2500/aap.2018.39.4121
 5. Maurer M., Houghton K., Costa C., et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study // *World Allergy Organ J*. 2018. Vol. 11. N 1. P. 32. doi: 10.1186/s40413-018-0216-1
 6. Chuamanochan M., Kulthanan K., Tuchinda P., et al. Clinical features of chronic urticaria in aging population // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016. Vol. 34. N 3. P. 201–205. doi: 10.12932/AP0708
 7. Ban G.Y., Kim M.Y., Yoo H.S., et al. Clinical features of elderly chronic urticaria // *Korean J Intern Med*. 2014. Vol. 29. N 6. P. 800–806. doi: 10.3904/kjim.2014.29.6.800
 8. Lee N., Lee J.D., Lee H.Y., et al. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010–2014 // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017. Vol. 9. N 5. P. 438–445. doi: 10.4168/air.2017.9.5.438
 9. Maurer M., Raap U., Staubach P., et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study // *Clin Exp Allergy*. 2019. Vol. 49. N 5. P. 655–662. doi: 10.1111/cea.13309
 10. Saini S., Kaplan A. Chronic spontaneous urticaria: The Devil's Itch // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6. N 4. P. 1097–1106. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.013
 11. Balp M.M., Weller K., Carboni C., et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients // *Pediatr Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29. N 6. P. 630–636. doi: 10.1111/pai.12910
 12. Magen E., Mishal J., Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly // *Int J Dermatol*. 2013. Vol. 52. N 11. P. 1387–1391. doi: 10.1111/ijd.12109
 13. Kolkhir P., André F., Church M., et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47. N 1. P. 19–36. doi: 10.1111/cea.12870
 14. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020. Vol. 30. N 3. P. 156–168. doi: 10.18176/jiaci.0401
 15. Van Rooij J., Schiemaker H.C., Bruno R., et al. Cimetidine does not influence the metabolism of the H₁-receptor antagonist ebastine to its active metabolite carebastine // *Br J Clin Pharmacol*. 1993. Vol. 35. N 6. P. 661–663. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04199.x
 16. Moss A.J., Chaikin P., Garcia J.D., et al. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine // *Clin Exp Allergy*. 1999. Vol. 29. S. 3. P. 200–205. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3200.x
 17. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults // *Drugs*. 1996. Vol. 52. S. 1. P. 30–34. doi: 10.2165/00003495-199600521-00008
 18. Chaikin P., Gillen M.S., Malik M., et al. Co-administration of ketoconazole with H₁-antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects // *Br J Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 59. P. 346–354. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02348.x
 19. Sánchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26. N 3. P. 177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
 20. Peyri J., Vidal J., Marrón J., et al. Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo controlled study // *J Dermatol*. 1991. Vol. 2. N 2. P. 51–53. doi: 10.3109/09546639109086774
 21. Godse K. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses // *Indian J Dermatol*. 2011. Vol. 56. N 5. P. 597–598. doi: 10.4103/0019-5154.87168
 22. Magerl M., Schmolke J., Siebenhaar F., et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine // *Allergy*. 2007. Vol. 62. N 12. P. 1465–1468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x

REFERENCES

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
2. Danilycheva IV, Il'ina NI, Luss LV, et al. Russian federal clinical recommendations on chronic urticaria diagnostics and treatment. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal*. 2018;15(5):47–62. (In Russ.).
3. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
4. Kaplan A. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;9(3):184–190. doi: 10.2500/aap.2018.39.4121
5. Maurer M, Houghton K, Costa C, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):32. doi: 10.1186/s40413-018-0216-1
6. Chuamanochan M, Kulthanan K, Tuchinda P, et al. Clinical features of chronic urticaria in aging population. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):201–205. doi: 10.12932/AP0708
7. Ban GY, Kim MY, Yoo HS, et al. Clinical features of elderly chronic urticaria. *Korean J Intern Med*. 2014;29(6):800–806. doi: 10.3904/kjim.2014.29.6.800
8. Lee N, Lee JD, Lee HY, et al. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010–2014. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):438–445. doi: 10.4168/air.2017.9.5.438
9. Maurer M, Raap U, Staubach P, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):655–662. doi: 10.1111/cea.13309
10. Saini S, Kaplan A. Chronic spontaneous urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1097–1106. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.013

11. Balp MM, Weller K, Carboni C, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):630–636. doi: 10.1111/pai.12910
12. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol.* 2013;52(11):1387–1391. doi: 10.1111/ijd.12109
13. Kolkhir P, André F, Church M, et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):19–36. doi: 10.1111/cea.12870
14. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(3):156–168. doi: 10.18176/jiaci.0401
15. Van Rooij J, Schiemaker HC, Bruno R, et al. Cimetidine does not influence the metabolism of the H₁-receptor antagonist ebastine to its active metabolite carebastine. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35(6):661–663. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04199.x
16. Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, et al. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy.* 1999;29 Suppl 3:200–205. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3200.x
17. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults. *Drugs.* 1996;52 Suppl 1:30–34. doi: 10.2165/00003495-199600521-00008
18. Chaikin P, Gillen MS, Malik M, et al. Co-administration of ketoconazole with H₁-antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:346–354. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02348.x
19. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
20. Peyri J, Vidal J, Marrón J, et al. Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo controlled study. *J Dermatol.* 1991;2(2):51–53. doi: 10.3109/09546639109086774
21. Godse K. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):597–598. doi: 10.4103/0019-5154.87168
22. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* 2007;62(12):1465–1468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x

Информация об авторах / Information about the authors

Мешкова Раиса Яковлевна, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор.
Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

Витчук Александр Владимирович, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
E-mail: Djonnyfunt@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-3847>

Аксенова Светлана Анатольевна, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
E-mail: aksenova7@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-6709>

Битюцкая Виктория Викторовна, врач аллерголог-иммунолог ОГБУЗ Клиническая больница № 1, Смоленский областной центр аллергологии и иммунологии.
Адрес: Российская Федерация, 214006, Россия, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.
E-mail: bjfs@mail.ru

Волкова Елена Владимировна, врач аллерголог-иммунолог ОГБУЗ Клиническая больница № 1, зав. Смоленским областным центром аллергологии и иммунологии.

Raisa Ya. Meshkova, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, MD, PhD, Professor.
Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

Aleksandr V. Vitchuk, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.
Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
E-mail: Djonnyfunt@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-3847>

Svetlana A. Aksenova, Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.
Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
E-mail: aksenova7@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-6709>

Victoria V. Bitutskaya, Allergist-Immunologist, Clinical Hospital № 1, Smolensk Regional Center of Allergology and Immunology.
Address: 40, Frunze, Smolensk, 214006, Russian Federation.
E-mail: Bjfs@mail.ru.

Elena V. Volkova, Allergist-Immunologist, Head of the Clinical Hospital № 1, Smolensk Regional Center of Allergology and Immunology.

Адрес: Российская Федерация, 214006, Россия,
г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.
E-mail: docvolkova@mail.ru.

Ковригина Наталья Васильевна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: Российская Федерация, 214019,
г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
E-mail: Kovriganav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2805-8138>

Слабкая Елена Владимировна, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск,
ул. Крупской, д. 28.
E-mail: slabkaja@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0500-3625>

Address: 40, Frunze, Smolensk, 214006, Russian Federation.
E-mail: docvolkova@mail.ru

Natalya V. Kovrigina, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.
Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
E-mail: Kovriganav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2805-8138>

Elena V. Slabkaya, Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.
Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
E-mail: Slabkaja@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0500-3625>

Участие авторов

Мешкова Р.Я. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи. Витчук А.В. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, участие в написании статьи. Аксенова С.А., Битюцкая В.В., Волкова Е.В., Ковригина Н.В., Слабкая Е.В. — сбор материала. 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

R.Y. Meshkova — concept and design of the study, analysis of the data obtained, writing an article. A.V. Vitchuk — collection and processing of the material, analysis of the data obtained. S.A. Aksenova, E.V. Volkova, N.V. Kovrigina, E.V. Slabkaya — contributed to data collection, participated 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/RJA1410>

Динамика реактивности базофилов у пациентов с аллергическим ринитом на фоне аллергенспецифической иммунотерапии

© Л.Ю. Барычева^{1,2}, Л.В. Душина^{1,2}, М.В. Голубева¹, М.М. Минасян¹, Ю.Н. Медведенко^{1,2}

¹ Ставропольский государственный медицинский университет;

г. Ставрополь, Российская Федерация

² Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр;

г. Ставрополь, Российская Федерация

ВВЕДЕНИЕ. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) способствует снижению спонтанной и индуцированной реактивности базофилов, что является одним из основных механизмов ее эффективности. Однако в ряде исследований не подтверждена информативность теста активации базофилов (Basophil activation test – BAT) при АСИТ аллергенами клеща домашней пыли, пыльцы луговых трав, яда осы. Вероятно, на результаты BAT оказывают влияние свойства сенсibilизирующего аллергена, используемые маркеры BAT и продолжительность АСИТ. **ЦЕЛЬ** — оценить реактивность базофилов у пациентов, сенсibilизированных пылью сорных трав, получавших АСИТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы 60 пациентов с аллергическим ринитом, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, в возрасте от 16 до 55 лет. При постановке диагноза использовали результаты проведения кожных проб и определения антител к мажорным аллергенам амброзии, полыни, тимopheевки, березы. Для предсезонной АСИТ применяли водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов в течение 2 лет. Оценку клинических симптомов и эффективности иммунотерапии проводили через 6 и 18 мес от начала АСИТ. Тесты активации базофилов выполняли до лечения, после первого и второго курсов предсезонной АСИТ, что соответствовало 0-, 3- и 15-му мес лечения. Активированные базофилы определяли по фенотипу CRTH2⁺ CD203^{bright} CD3⁻.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Первый курс лечения завершили 52 пациента, второй курс – 43. Статистически значимое уменьшение спонтанной реактивности базофилов установлено только после второго курса АСИТ. Снижение индуцированной аллергеном активации базофилов выявлено в 67,4% проб после первого курса АСИТ и в 67,6% проб – после второго. Снижение индекса стимуляции BAT (ИС BAT) установлено преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. АСИТ оказывает влияние на показатели реактивности базофилов у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав. Высказано предположение, что показатель BAT может рассматриваться в качестве потенциального предиктора эффективности АСИТ.

Ключевые слова: аллергический ринит; аллергенспецифическая иммунотерапия; тест активации базофилов

Для цитирования: Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Голубева М.В., Минасян М.М., Медведенко Ю.Н. Динамика реактивности базофилов у пациентов с аллергическим ринитом на фоне аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 75–84. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1410>

Dynamics of basophil reactivity in the patients with allergic rhinitis on the background of allergen-specific immunotherapy

© L.Yu. Barycheva^{1,2}, L.V. Dushina^{1,2}, M.V. Golubeva¹, M.M. Minasyan¹, Yu.N. Medvedenko^{1,2}

¹ Stavropol State Medical University; Stavropol, Russian Federation

² Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center; Stavropol, Russian Federation

BACKGROUND: Allergen-specific immunotherapy (ASIT) helps to reduce spontaneous and to induce basophil reactivity, which is one of the major mechanisms of its effectiveness. A number of studies, though, have not confirmed the informative value of the basophil activation test (BAT), in case of ASIT, with house dust mites, meadow grass pollen, and wasp

Для корреспонденции

Барычева Людмила Юрьевна
Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь,
ул. Мира, д. 310.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

For correspondence

Ludmila Yu. Barycheva
310, Mira street, Stavropol, 355017,
Russian Federation.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

Статья поступила 08.10.2020 г.
Received: 08.10.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
О.Г. Елисютиной

venom. BAT outcomes are likely to be influenced by the properties of the sensitizing allergen, the duration of ASIT, and the BAT markers that are used.

AIMS: To evaluate the basophils reactivity in the patients sensitized to weed pollen and treated with allergen-specific therapy.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 60 patients (aged 16–55) with allergic rhinitis sensitized to weed pollen. The diagnosis was based on the skin test outcomes as well as on identifying specific antibodies to major allergens of ragweed, wormwood, timothy, and birch. The pre-seasonal ASIT involved water-salted extracts of pollen allergens during 2 years. Clinical symptoms and the immunotherapy effectiveness were evaluated 6 and 18 months after the ASIT started. BATs were made before the treatment, after the first and second courses of pre-seasonal ASIT, which corresponded to zero, the 3rd and the 15th months of the treatment. The activated basophils were identified based on the CRTH2^{pos} CD203^{bright} CD3^{neg} phenotype.

RESULTS: The first treatment course was completed by 52 patients, while the second one – by 43 patients. A statistically significant decrease in spontaneous basophil reactivity was detected only after the second course of ASIT. The decrease in the allergen-induced basophil activation was identified in 67.4% of the samples obtained after the first ASIT course, and in 67.6% of samples taken after the second immunotherapy course. A decrease in the BAT stimulation index (BAT SI) was identified mainly in the patients featuring positive treatment outcomes.

CONCLUSIONS: ASIT influences on the basophil reactivity indicators in the patients sensitized to weed pollen. The basophil activation test may be considered as a potential predictor of ASIT effectiveness.

Keywords: allergic rhinitis; allergen-specific immunotherapy; basophil activation test

For citation: Barycheva LYu, Dushina LV, Golubeva MV, Minasyan MM, Medvedenko YuN. Dynamics of basophil reactivity in the patients with allergic rhinitis on the background of allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):75–84. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1410>

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является наиболее рациональным методом лечения пыльцевой аллергии, модифицирующим болезнь с высоким уровнем доказательности [1]. Известно, что терапевтические механизмы АСИТ включают формирование аллергенспецифических регуляторных Т-клеток – природных и индуцированных Treg [2], регуляторных В-лимфоцитов – Breg [3], эффекторных фолликулярных Т-хелперов [2]. АСИТ участвует в поляризации иммунного ответа с увеличением уровня Th1 и уменьшением количества Th2, а также лимфоидных клеток врожденного иммунитета – ILC2 (type 2 innate lymphoid cells) [2], способствуя развитию периферической иммунной толерантности [2]. Под действием иммунотерапии в десятки раз увеличивается продукция аллергенспецифических антител изотипов IgG4, IgG1, IgA [2, 4], что совпадает с клинической ремиссией. Высокоавидный и высокоаффинный сывороточный IgG4 конкурирует с IgE за связывание аллергена, блокирует образование комплекса аллерген-IgE, предотвращает дегрануляцию базофилов и тучных клеток, а также взаимодействие аллергена с В-клеточным рецептором [2, 4].

При этом одним из основных механизмов АСИТ является антигенспецифическая десенсибилизация базофилов и тучных клеток [5]. Целевая группа ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) рассматривает тест активации базофилов (Basophil activation test – BAT) как один из биомаркеров, способных предсказать клинической ответ на АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом [4].

Цель исследования состояла в оценке реактивности базофилов у сенсibilизированных пылью сорных трав пациентов, получавших АСИТ.

При планировании исследования поставлены следующие вопросы:

1. Каковы изменения спонтанной и индуцированной реактивности базофилов на фоне АСИТ пылью сорных трав?

2. Зависят ли показатели ВАТ от результатов АСИТ?

Материалы и методы

Дизайн исследования. Работа выполнена в дизайне обсервационного одноцентрового открытого проспективного плацебонеконтролируемого исследования.

Критерии соответствия. В исследование включены пациенты старше 16 лет с установленным диагнозом «Аллергический ринит, вызванный пылью сорных трав», имевшие показания к проведению АСИТ. Диагноз устанавливали на основании Федеральных клинических рекомендаций [6] и рекомендаций ARIA 2018 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [7]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключали пациентов, ранее получавших курсы АСИТ, имевших противопоказания к проведению иммунотерапии, развивших выраженные аллергические реакции в процессе лечения, беременных и кормящих грудью женщин.

Условия проведения. Исследование проводилось на базе аллергологического кабинета Краевого клинического консультативно-диагностического центра г. Ставрополя (АНМО «СККДЦ») в 2018–2020 гг.

Продолжительность исследования. Работа выполнялась в течение 2 лет. На первом этапе исследования у пациентов, отобранных для АСИТ, проводили клинические, инструментальные и лабораторные исследования, кожные пробы с аэроаллергенами (prick-тесты), определение аллергенспецифических IgE к мажорным аллергенам пыльцы деревьев и трав, тест активации базофилов. На втором этапе исследования осуществляли катamnестическое наблюдение пациентов для мониторинга ВАТ и оценки клинической эффективности АСИТ. Забор периферической крови для определения реактивности базофилов проводили до лечения, после окончания первого и второго предсезонных курсов АСИТ. Визиты к аллергологу для мониторинга клинических симптомов аллергического ринита (АР) назначали через 6 и 18 мес от начала АСИТ.

Описание медицинского вмешательства. Выбор препарата для АСИТ осуществлялся на основании результатов кожных проб и показателей аллергенспецифических IgE к мажорным аллергенам в сыворотке крови. У пациентов с моносенсибилизацией к пыльце амброзии использовали водно-солевой аллерген амброзии, у больных с олигосенсибилизацией – аллергены амброзии и полыни, с полисенсибилизацией – комбинации аллергенов: амброзия + полынь, амброзия + тимофеевка, амброзия + береза. Инъекции осуществляли в разные конечности с 30-минутным интервалом между введением первого и второго аллергена. Лечение начинали в январе-феврале, за 3–4 мес до начала цветения. Проведено два предсезонных курса АСИТ. Первый курс лечения завершили 52 пациента, второй курс – 43. Для подкожной иммунотерапии применяли водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов амброзии, полыни, тимофеевки и березы (ФГУП НПО «Микроген», г. Ставрополь) в соответствии с медицинской инструкцией по применению препарата. Средняя курсовая доза аллергена достигала 3200 PNU. АСИТ проводилась в условиях аллергологического кабинета. После введения алерговакцины за пациентом наблюдали не менее 40 мин. В случае возникновения нежелательных реакций регистрировали их частоту и выраженность. Лечение прекращали при развитии системных осложнений в виде распространенной уртикарной сыпи и ангиоотека мягких тканей лица, бронхоспазма, снижения артериального давления.

Основной исход исследования. Определение спонтанной и индуцированной активации базофилов выполняли до лечения, через 3 и 15 мес от начала иммунотерапии. При мониторинге данных оценивали медиану ВАТ, а также процент проб, в

которых наблюдалось снижение реактивности базофилов по сравнению с показателями до лечения.

Дополнительные исходы исследования. Клиническую оценку эффективности АСИТ проводили через 6 и 18 мес от начала иммунотерапии. Результативность АСИТ оценивали по балльной шкале, разработанной А.Д. Адо [8], а также с учетом клинических данных, оцененных с использованием шкалы RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) [4].

Анализ в подгруппах. Обследованы 60 больных в возрасте от 16 до 55 лет с АР (22 женщины, 38 мужчин), сенсибилизированных к пыльце сорных трав (табл. 1). В 68,3% случаев в структуре коморбидной патологии диагностировались аллергический конъюнктивит, в 16,7% – бронхиальная астма (БА), в 11,7% – пищевая аллергия, в 26,7% – атопический дерматит (АтД).

При постановке кожных проб и определении аллергенспецифических IgE у 12 (20%) пациентов установлена моносенсибилизация к пыльце амброзии, у 12 (20%) – олигосенсибилизация к амброзии и полыни, у 12 (20%) – полисенсибилизация к сорным травам – полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, у 17 (28,3%) – к сорным травам и тимофеевке, у 7 (11,7%) – к сорным травам и березе.

Антитела к мажорному аллергену амброзии nAmb а 1 выявлены у 49 (81,7%) больных, полыни (nArt v 1) – у 16 (26,7%), тимофеевки (rPhl p 1, 5) – у 17 (28,3%), березы (Bet v 1) – у 7 (11,7%).

Методы регистрации исходов. Клинические и инструментальные исследования включали анализ аллергологического анамнеза, клинический осмотр, определение степени тяжести АР, переднюю риноскопию, при необходимости – рентгенологическое исследование околоносовых пазух, компьютерную томографию и эндоскопическое исследование полости носа и околоносовых пазух [6]. При оценке клинических данных использовали результаты клинического мониторинга и данные дневника самоконтроля в период пыления причинно-значимых растений. В дневниках самонаблюдения пациенты ежедневно регистрировали интенсивность клинических симптомов поллиноза, сведения о принимаемых лекарственных препаратах. Врач анализировал 6 клинических признаков заболевания – затруднение носового дыхания, чихание, ринорею, зуд в полости носа, слезотечение, зуд глаз. Применялась балльная шкала RTSS: отсутствие признака – 0 баллов, минимальная выраженность симптомов – 1 балл, умеренная – 2 балла, максимально высокая – 3 балла. Количество баллов за сутки колебалось в пределах от 0 до 18 [4].

Наличие IgE к компонентам аллергенов березы повислой (Bet v 1, rBet v 2, rBet v 4), тимофеевки луговой (rPhl p 1, rPhl p 5b, rPhl p 7, rPhl p 12), амброзии полыннолистной (nAmb a 1), полыни обыкновенной (nArt v 1, nArt v 3) регистрировали методом непрямой иммунофлуоресценции ImmunoCap с использовани-

ем тест-системы Phadiator на иммунохемилюминесцентном анализаторе Phadia 100 (Швеция).

Оценка уровня активации базофилов в ответ на аллергены (ВАТ) *in vitro* проводилась методом проточной цитометрии с использованием набора Allergenicity Kit Beckman Coulter (США) в спонтанных и стимулированных условиях. В качестве аллергенов для активации использовали аллергены фирмы Buhlmann Laboratories AG (Германия) – ВАG-Т3-береза бородавчатая (*Betula*); ВАG-W1-амброзия полыннолистная (*Ambrosia*); ВАG-W1-6-полынь обыкновенная (*Artemisia*); ВАG-G6-timoфеевка луговая (*Phleum*). Аллергены для стимуляции выбирали в зависимости от спектра сенсibilизации пациента. Для каждого образца крови готовили по 3 пробы: проба «Neg» – отрицательный контроль; проба «Pos» – положительный контроль; проба «Test» – исследуемый аллерген. Для исследования в каждую пробирку вносили по 100 мкл цельной крови с ЭДТА. Затем добавляли по 20 мкл моноклональных антител CD203c-PE/CD3-PC7/CRTH2-FITC. В пробирку с отрицательным контролем вносили 20 мкл фосфатно-солевого буфера ФСБ, в пробирку с положительным контролем – 20 мкл рабочего раствора положительного контроля, в 3-ю пробирку – 20 мкл исследуемого аллергена. Для усиления процесса активации во все пробирки добавляли по 100 мкл активирующего раствора. Содержимое пробирок аккуратно перемешивали на Vortex, затем инкубировали при 37 °С в течение 15 мин в термостате. Для остановки процесса активации изучаемых клеток в каждую пробирку вносили по 100 мкл стоп-раствора, содержащего 0,1% раствор азиды натрия (NaN_3).

Анализ проводили на лазерном проточном цитометре Navios, Beckman Coulter (США). Базофилы идентифицировали по экспрессии CRTH2 и CD203c. Активированные базофилы *in vitro* определяли по фенотипу CRTH2⁺ CD203^{bright} CD3⁻. Сбор данных останавливали после набора 500 базофилов, что соответствовало 130 000–300 000 проанализированных лейкоцитов. Для оценки реактивности базофилов использовали показатели спонтанной и стимулированной активации, а также индекс стимуляции (ИС) ВАТ, определяемый как соотношение процента активированных базофилов в пробах с аллергеном к уровню их активации в негативном контроле (ИС ВАТ_{стим.}/ВАТ_{спонт.}). Для пациентов, сенсibilизированных как к пыльце сорных, так и луговых трав и/или деревьев, проводили два и более тестов активации базофилов с соответствующими аллергенами. Снижение количества CD203-позитивных базофилов после первого и второго курсов АСИТ учитывали, если отмечалось уменьшение аллергенстимулированной активации базофилов в 1,2 раза и более.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО

«Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 61 от 18.01.2017 г.).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистические методы исследования выполняли с использованием специализированных лицензионных программ Statistica SPSS и Primer of Biostat 4,0. Количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного (25-й и 75-й процентиля) размаха [Me (Q₁–Q)]. Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала–Уоллиса, Ньюмена–Кейлса, Данна. Анализ качественных признаков выполняли с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования. Легкое течение АР отмечено у 15% больных, среднетяжелое – у 73,3%, тяжелое – у 11,7% (см. табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АР, получавших АСИТ

Показатель	Значение
Возраст, лет	23,03±1,22
Пол, м/ж	22/38
Легкое течение, %	15,0
Среднетяжелое течение, %	73,3
Тяжелое течение, %	11,7
Конъюнктивит, %	68,3
Аллергическая бронхиальная астма, %	16,7
Атопический дерматит, %	26,7
RTSS, баллы	13 [10; 15]
IgE общий, МЕ/мл	331 [149; 605,5]
Аллергенспецифический IgE к nAmb a 1, кЕ/л	41,9 [1,62; 71,4]
Аллергенспецифический IgE к nArt v 1, кЕ/л	1,25 [0,01; 3,89]

При лабораторном обследовании у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав определялись высокие уровни общего IgE, очень высокие уровни аллергенспецифических IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a 1, средние – к аллергенному компоненту полыни nArt v 1.

Медиана количества баллов по визуально-аналоговой шкале RTSS у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков, достигала 13 [10; 15] баллов.

При оценке эффективности АСИТ использовали шкалу А.Д. Адо [8]. В случае отсутствия симптомов поллиноза и потребности в лекарственной терапии в сезон пыления трав результат считали отличным, при возникновении легких симптомов, купирую-

щихся на фоне симптоматических средств, — хорошим, при снижении интенсивности и длительности симптомов, но требующих приема лекарств более 2 раз в неделю, — удовлетворительным, при отсутствии эффекта от АСИТ или усилении симптомов — неудовлетворительным.

Отличных результатов после первого курса АСИТ удалось достичь у 5,8% больных, хороших и удовлетворительных — у 42,3 и 19,2% соответственно. После 2 лет АСИТ эффективность лечения составила 20,9; 37,2 и 18,6% соответственно. Суммарное количество баллов по шкале RTSS уменьшилось с 13 [10; 15] до 5 [4; 9] баллов после первого курса лечения и до 4,5 [3; 7,5] — после второго.

Через год от начала АСИТ эффект отсутствовал у 32,7% пациентов, через 2 года — у 23,3%. Неэффективность двухлетнего курса АСИТ регистрировалась у 22,2% с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, у 28% — с полисенсибилизацией к пыльце трав и деревьев и только у 11,2% — с моносенсибилизацией к амброзии.

Нежелательные явления. Пациенты с системными реакциями в процессе АСИТ были исключены из исследования. У 17,3% пациентов, завершивших первый курс АСИТ, и у 13,9% — второй, возникали местные реакции, купировавшиеся самостоятельно или после приема пероральных антигистаминных средств.

Основные результаты. Уменьшение спонтанной реактивности базофилов после первого курса АСИТ регистрировалось в 36,5% проб, после второго курса их количество возросло до 69,8% (табл. 2).

У большинства пациентов в процессе мониторинга АСИТ выявлено уменьшение реактивности базофилов, стимулированных аллергеном. Снижение индуцированного ВАТ после первого курса АСИТ установлено в 67,4% проб, после второго курса — в 69%, ИС ВАТ — в 50 и 39,4% соответственно.

Мы проанализировали ИС ВАТ в зависимости от эффективности АСИТ. У 68,6% пациентов с положительным эффектом после 1-го курса АСИТ наблюдалось снижение ИС ВАТ (рис. 1).

У пациентов с отсутствием эффекта от лечения соответствующие показатели составили только 35,3%. При этом в 12 случаях снижение ИС ВАТ регистрировалось только в пробах с амброзией, в 2 — только с полынью, в 3 — только с тимофеевкой, в 7 — с амброзией и полынью, в 4 — с амброзией и тимофеевкой.



Рис. 1. Снижение ИС ВАТ в зависимости от результата АСИТ; p — статистическая значимость различий по сравнению с группой «Отсутствие эффекта от АСИТ» (критерий χ^2)

Среди пациентов, имевших положительный эффект после второго курса АСИТ, снижение ИС ВАТ отмечено в 57,6% случаев, при отсутствии эффекта — только в 20%.

В 5 случаях наблюдалось снижение ИС в пробах с амброзией, в 6 — только с полынью, в 3 — только с тимофеевкой, в 4 — с амброзией и полынью, в 1 — с амброзией и тимофеевкой.

Дополнительные результаты. При оценке медианы ВАТ выявлено снижение спонтанной активации базофилов через 15 мес от начала лечения (8,1 [6,1; 11,9] и 6 [4; 7,4], p=0,04). После первого курса АСИТ статистически значимых различий не установлено (рис. 2).

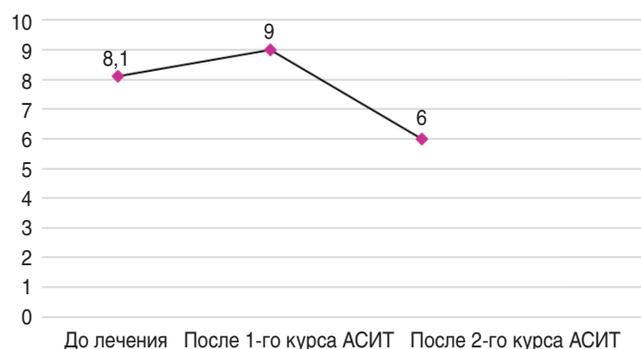


Рис. 2. Динамика спонтанной реактивности базофилов у пациентов с сенсибилизацией к сорным травам, получавших АСИТ; * p<0,05, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена–Кейлса, Данна)

Таблица 2. Влияние АСИТ на показатели ВАТ у пациентов, сенсибилизированных к пыльце сорных трав

Показатели количество результатов / количество проб (%)	После 1-го курса АСИТ	После 2-го курса АСИТ
Снижение спонтанной активации базофилов	19/52 (36,5%)	30/43 (69,8%)
Снижение ВАТ после стимуляции аллергеном	58/86 (67,4%)	49/71 (69,0%)
Снижение ИС ВАТ после стимуляции аллергеном	43/86 (50,0%)	28/71 (39,4%)

Показатели реактивности базофилов после провокации аллергенами амброзии (68 [46,7; 81] и 49,1 [35,5; 65,2], $p=0,01$), полыни (52,1 [15,9; 81,9] и 32,8 [16; 54,4]) и тимopheевки (46,4 [21,7; 59] и 27,2 [13,1; 36,8]) существенно снижались у пациентов, получавших соответствующий вариант АСИТ, уже после первого курса лечения (рис. 3).

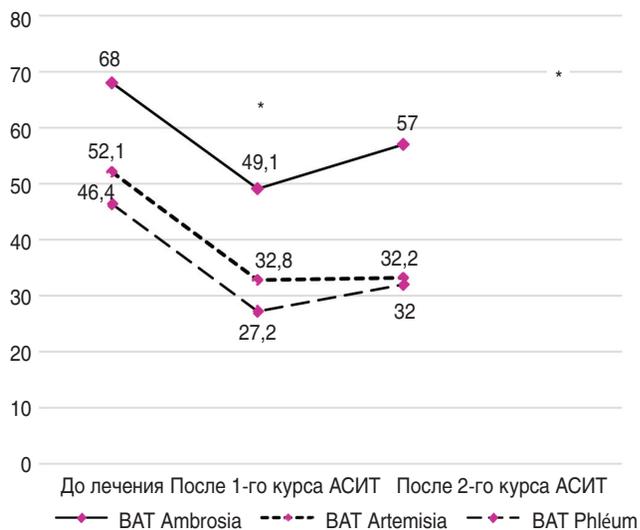


Рис. 3. Влияние АСИТ на стимулированную аллергеном реактивность базофилов пациентов, сенсibilизированных к сорным травам; * $p<0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена–Кейлса, Данна)

После второго курса лечения их уровни несколько возросли (ВАТ Амброзия – 57 [34; 67], $p=0,01$, ВАТ Артемизия – 33,2 [16,3; 64,5], ВАТ Флеум – 32 [11; 32]), однако не достигли значений до лечения. Статистически значимые различия получены только для ВАТ с аллергеном амброзии, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборок пациентов, пролеченных аллергеном полыни и тимopheевки.

Индексы стимуляции базофилов (ИС ВАТ_{стим.}/ВАТ_{спонт.}) имели те же закономерности. Так, ИС ВАТ Амброзия до лечения составил 7,1 [3,2; 13,2], после первого курса АСИТ – 5,6 [2,9; 7,8], $p=0,02$, после второго – 6,9 [4,1; 11,5], ИС ВАТ Артемизия – 5,7 [2,1; 11,4], 4,5 [1,84; 7,35], 5 [2,2; 11,45], ИС ВАТ Флеум – 4,7 [2,1; 10,5], 3,4 [2,26; 8,7], 3,2 [2,7; 3,2] соответственно (рис. 4). Однако статистически значимых различий не получено.

Обсуждение

После двух курсов предсезонной АСИТ в 69,8% проб пациентов отмечается уменьшение спонтанной реактивности базофилов, в 69% – реактивности базофилов, индуцированной аллергеном. Снижение числа активированных клеток выявляется чаще у пациентов с положительными результатами АСИТ, что подтверждается при мониторинге ВАТ в 68,6% проб после первого курса АСИТ и в 57,6% – после второго.

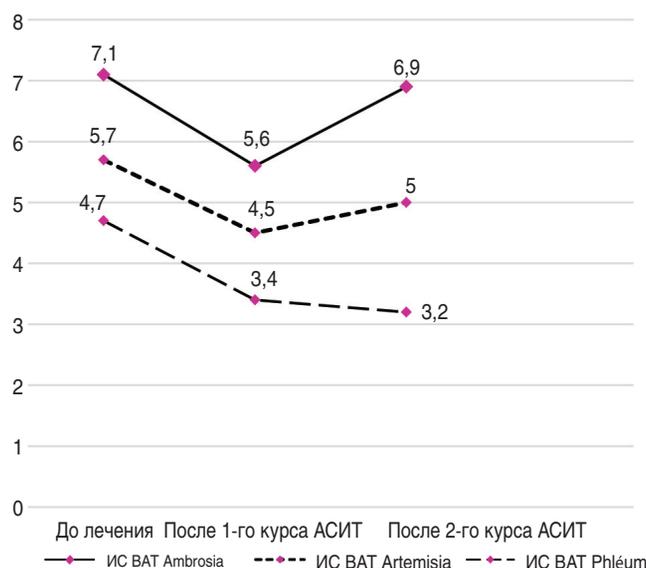


Рис. 4. Влияние АСИТ на ИС ВАТ у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией к сорным травам

Через 3 и 15 мес лечения под влиянием АСИТ наблюдается уменьшение величины медианы ВАТ в присутствии аллергена амброзии. Положительный эффект после первого курса АСИТ водно-солевыми аллергенами наблюдается у 67,3% пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, после второго курса – у 76,7%, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов.

В ряде масштабных исследований показано, что определение ответа базофилов на аллергены является хорошим инструментом для мониторинга эффектов АСИТ [9, 10]. Установлено, что реактивность базофилов существенно снижается после АСИТ против аллергенов тимopheевки [11, 12], полыни [13], домашней пыли [9, 14].

Однако существует и другая точка зрения. В ряде работ не доказана информативность ВАТ как предиктора эффективности АСИТ аллергенами пыльцы трав [15], яда осы [16], домашней пыли [13]. Следует напомнить и известные данные, свидетельствующие о том, что десенсibilизация базофилов, вызванная обработкой клеток аллергеном, подавляет ответ базофилов быстро и неспецифически на стадии, предшествующей фосфорилированию p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase); базофилы идентифицировали как SSC^{low} CD193^{bright}, активированные базофилы – как СВ63⁺ клетки в популяции базофилов [17].

Ранее установлено, что АСИТ модулирует пороги активации базофилов и тучных клеток, снижая IgE-опосредованное высвобождение гистамина [5]. При этом АСИТ первоначально снижает активацию базофилов аллергеном с последующим уменьшением не только их количества, но и способности к продукции интерлейкинов-4 и -13 [14].

Снижение реактивности базофилов, а также истощение запасов медиаторов в результате повторяющейся стимуляции аллергеном становится ключевым механизмом на ранних стадиях АСИТ, поэтому ВАТ в ответ на аллерген *in vitro* представляется объективным маркером клинической толерантности, развивающейся в ходе АСИТ [9, 10].

Представленные данные носят предварительный характер, что связано с ограниченным объемом выборки пациентов, завершивших исследование, а также относительно коротким сроком наблюдения за ними. Применение нескольких концентраций аллергенов в реакции ВАТ в дальнейшем, а также сопоставление результатов ВАТ с другими биомаркерами (количество Th2, содержание сывороточных антител к мажорным аллергенам сорных трав) позволит более точно оценить информативность ВАТ в качестве возможного предиктора эффективности АСИТ.

В заключение следует обратить внимание на свидетельства того, что тест активации базофилов является полезным инструментом не только для диагностики аллергических заболеваний [18, 19], но и для мониторинга индукции иммунной толерантности при АСИТ [11, 20]. Установлено, что раннее снижение реактивности базофилов может быть связано с клинической эффективностью АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к луговым травам [21], пыльце кедрового дерева [22], аллергенам арахиса [18, 23, 24]. Правда, другие авторы не подтверждают эту закономерность [13, 15, 16].

В настоящем исследовании показано существенное уменьшение спонтанной реактивности базофилов после второго курса АСИТ у пациентов с моносенсибилизацией к амброзии и полисенсибилизацией к амброзии и другим пыльцевым аллергенам. Снижение активации базофилов после провокации аллергеном отмечается в 67,4% проб уже после первого курса АСИТ и в 69% – после второго. ИС ВАТ под влиянием АСИТ уменьшается преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения. После первого и второго курсов АСИТ установлено уменьшение медианы ВАТ после стимуляции аллергеном амброзии. Полученные результаты позволяют предположить, что показатели ВАТ могут быть использованы в качестве перспективного предиктора эффективности АСИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pfaar O., Bonini S., Cardona V., Demoly P., Jakob T., Durham S.R., et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond // *Allergy*. 2018. Vol. 73. Suppl. 104. P. 5–23. doi: 10.1042/BSR20200256.
2. Lam H.Y., Tergaonkar V., Ahn K.S. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies // *Biosci Rep*. 2020. Vol. 40. N 4. P. BSR20200256. doi: 10.1042/BSR20200256.
3. Van de Veen W., Wirz O.F., Globinska A., Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy // *Curr Opin Immunol*. 2017. Vol. 48. P. 74–81. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.012.
4. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140. N 6. P. 1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
5. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens // *World Allergy Organ J*. 2015. Vol. 8. N 1. P. 1–12. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.
6. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с.
7. Klimek L., Bachert C., Pfaar O., Becker S., Bieber T., Brehler R., et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system // *Allergol Select*. 2019. Vol. 3. N 1. P. 22–50. doi: 10.5414/ALX02120E.
8. Адо А.Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976. 510 с.
9. Feng M., Zeng X., Su Q., Shi X., Xian M., Qin R., Li J. Allergen immunotherapy-induced immunoglobulin G4 reduces basophil activation in house dust mite-allergic asthma patients // *Front Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 8. P. 30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030.
10. Hoffmann H.J., Santos A.F., Mayorga C., Nopp A., Eberlein B., Ferrer M., et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease // *Allergy*. 2015. Vol. 70. N 11. P. 1393–1405. doi: 10.1111/all.12698.
11. Kepil Özdemir S., Sin B.A., Güloğlu D., İkinçioğulları A., Gençtürk Z., Mısırlıgil Z. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? // *Int Arch Allergy Immunol*. 2014. Vol. 164. N 3. P. 237–245. doi: 10.1159/000365628.
12. Zidarn M., Košnik M., Silar M., Grahek A., Korosec P. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction // *Clin Exp Allergy*. 2012. Vol. 42. N 1. P. 49–57. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03838.
13. Kim S.H., Kim S.H., Chung S.J., Kim J.H., Lee S.Y., Kim B.K., et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis // *Asia Pac Allergy*. 2018. Vol. 8. N 1. P. e6. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e6.
14. Czarnobilska E.M., Bulanda M., Śpiewak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens // *Postepy Dermatol Allergol*. 2018. Vol. 35. N 1. P. 93–98. doi: 10.5114/ada.2018.73169.
15. Van Overtvelt L., Baron-Bodo V., Horiot S., Moussu H., Ricarte C., Horak F., et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy // *Allergy*. 2011. Vol. 66. N 12. P. 1530–1537. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.
16. Erdmann S.M., Sachs B., Kwieciën R., Moll-Słodowy S., Sauer I., Merk H.F. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy // *Allergy*. 2004. Vol. 59. N 10. P. 1102–1109. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00624.x.
17. Witting Christensen S.K., Kortekaas Krohn I., Thuraiyah J., Skjold T., Schmid J.M., Hoffmann H.J. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N 10. P. 1343–1349. doi: 10.1111/all.12482.

18. Santos A.F., Douiri A., Becares N., Wu S.Y., Stephens A., Radulovic S., et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134. N 3. P. 645–652. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.039.
19. Imoto Y., Takabayashi T., Sakashita M., Tokunaga T., Ninomiya T., Ito Y., et al. Peripheral basophil reactivity, CD203c expression by Cryj1 stimulation, is useful for diagnosing seasonal allergic rhinitis by Japanese cedar pollen // *Immun Inflamm Dis*. 2015. Vol. 3. N 3. P. 300–308.
20. Bidad K., Nawijn M.C., Van Oosterhout A.J., Van der Heide S., Elberink J.N. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy // *Cytometry B Clin Cytom*. 2014. Vol. 86. N 3. P. 183–190.
21. Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134. N 3. P. 741–744.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.029.
22. Caruso M., Cibella F., Emma R., Campagna D., Tringali G., Amaradio M.D., et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis // *Int Immunopharmacol*. 2018. Vol. 60. P. 50–58. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.034.
23. Tsai M., Mukai K., Sharon Chinthrajah R., Nadeau K.C., Galli S.J. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE Lower basophil activation and peanut-specific IgE are associated with better outcomes after peanut oral immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145. N 3. P. 885–896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.038.
24. Patil S.U., Steinbrecher J., Calatroni A., Smith N., Ma A., Ruiter B., et al. Early decrease in basophil sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144. N 5. P. 1310–1319. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.028.
- the German health system. *Allergol Select*. 2019;3(1):22–50. doi: 10.5414/ALX02120E.
8. Ado AD. *Private allergology*. Moscow: Meditsina; 1976. 510 p. (In Russ).
9. Feng M, Zeng X, Su Q, Shi X, Xian M, Qin R, Li J. Allergen immunotherapy-induced immunoglobulin G4 reduces basophil activation in house dust mite-allergic asthma patients. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030.
10. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393–405. doi: 10.1111/all.12698.
11. Kepil Özdemir S, Sin BA, Güloğlu D, İkinçioğulları A, Gençtürk Z, Mısırlıgil Z. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):237–245. doi: 10.1159/000365628.
12. Zidarn M, Košnik M, Silar M, Grahek A, Korosec P. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):49–57. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03838.
13. Kim SH, Kim SH, Chung SJ, Kim JH, Lee SY, Kim BK, et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(1):e6. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e6.
14. Czarnobilska EM, Bulanda M, Śpiewak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens. *Postepy Dermatol Allergol*. 2018;35(1):93–98. doi: 10.5114/ada.2018.73169.
15. Van Overtvelt L, Baron-Bodo V, Horiot S, Moussu H, Ricarte C, Horak F, et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy*. 2011;66(12):1530–1537. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.
16. Erdmann SM, Sachs B, Kwieciën R, Moll-Słodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy*. 2004;59(10):1102–1109. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00624.x.
17. Witting Christensen SK, Kortekaas Krohn I, Thuraiyah J, Skjold T, Schmid JM, Hoffmann HJ. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK. *Allergy*. 2014;69(10):1343–1349. doi: 10.1111/all.12482.
18. Santos AF, Douiri A, Becares N, Wu SY, Stephens A, Radulovic S, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):645–652. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.039.
19. Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Tokunaga T, Ninomiya T, Ito Y, et al. Peripheral basophil reactivity, CD203c expression by Cryj1 stimulation, is useful for diagnosing seasonal allergic rhinitis by Japanese cedar pollen. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(3):300–308. doi: 10.1002/iid3.69.
20. Bidad K, Nawijn MC, Van Oosterhout AJ, Van der Heide S, Elberink JN. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(3):183–190. doi: 10.1002/cyto.b.21148.

REFERENCES

1. Pfaar O, Bonini S, Cardona V, Demoly P, Jakob T, Durham SR, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy*. 2018;73 Suppl 104:5–23. doi: 10.1111/all.13355.
2. Lam HY, Tergaonkar V, Ahn KS. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Biosci Rep*. 2020;40(4):BSR20200256. doi: 10.1042/BSR20200256.
3. Van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:74–81. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.012.
4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
5. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):1–12. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.
6. Khaitov RM, Il'ina NI, editors. *Allergology and Clinical Immunology*. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ).
7. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in

21. Schmid JM, Würtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):741–744.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.029.
22. Caruso M, Cibella F, Emma R, Campagna D, Tringali G, Amaradio MD, et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol.* 2018;60:50–58. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.034.
23. Tsai M, Mukai K, Sharon Chinthrajah R, Nadeau KC, Galli SJ. Sustained successful peanut oral immunotherapy asso-

- ciated with low basophil activation and peanut-specific IgE. Lower basophil activation and peanut-specific IgE are associated with better outcomes after peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):885–896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.038.
24. Patil SU, Steinbrecher J, Calatroni A, Smith N, Ma A, Ruitter B, et al. Early decrease in basophil sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1310–1319. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.028.

Информация об авторах / Information about the authors

Барычева Людмила Юрьевна, зав. кафедрой иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач аллерголог-иммунолог, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Российская Федерация, д.м.н., профессор.
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

Душина Людмила Валентиновна, ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-лаборант отделения лабораторной диагностики, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Российская Федерация.
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
E-mail: dushina.stv@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5806-972>

Голубева Марина Викторовна, зав. кафедрой детских инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
E-mail: mmvg@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-5621-7177>

Минасян Милана Михайловна, доцент кафедры иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
E-mail: m.milana84@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5823-7479>

Медведенко Юлия Николаевна, ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач аллерголог-иммунолог, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Российская Федерация.
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
E-mail: juliasun2008@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8276-7894>

Ludmila Yu. Barycheva, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; allergist-immunologist Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Russian Federation, MD, PhD, Professor.
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

Ludmila V. Dushina, Assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; doctor-laboratory assistant of the Laboratory Diagnostics Department, Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Russian Federation.
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.
E-mail: dushina.stv@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5806-972>

Marina V. Golubeva, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Stavropol State Medical University, MD, PhD, Professor.
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.
E-mail: mmvg@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-5621-7177>

Milana M. Minasyan, Assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Candidate of Medicine, MD.
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.
E-mail: m.milana84@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5823-7479>

Yulia N. Medvedenko, Assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; allergist-immunologist, Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Russian Federation.
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.
E-mail: juliasun2008@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8276-7894>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи – Барычева Л.Ю. Выполнение лабораторных методов исследования, сбор и объединение данных, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов – Душина Л.В. Интерпретация полученных результатов, редакция текста статьи – Голубева М.В. Отбор больных для АСИТ, клинический мониторинг в процессе иммунотерапии – Барычева Л.Ю., Минасян М.М., Медведенко Ю.Н.

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

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность главному врачу АНМО СККДЦ профессору, д.м.н. Хайт Г.Я., а также заведующей отделением лабораторной диагностики АНМО СККДЦ к.м.н. Бондарь В.П. за помощь в организации исследования.

Author contributions

Barycheva L.Yu. – concept and design of the study, interpretation of the results obtained, writing of the article. Dushina L.V. – performing of laboratory research methods, collection and integration of data, statistical processing and interpretation of the results obtained. Golubeva M.V. – interpretation of the results obtained, editing of the article. Barycheva L.Yu., Minasyan M.M., Medvedenko Yu.N. – selection of the patients for ASIT, clinical monitoring in the process of immunotherapy. All authors were involved in the study and manuscript preparation, have read and approved the final version of the article before it's publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

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

Acknowledgments

Authors thank Head Physician of “Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center”, MD, PhD, Professor Khait G.A., and Head of Laboratory Diagnostics Department of “Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center”, MD Bondar V.P. for help in study organization.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1392>

Современные возможности анти-IgE-терапии у детей с хронической спонтанной крапивницей: клинические примеры

© И.А. Ларькова, В.А. Ревякина

ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи; г. Москва, Российская Федерация

Для специалистов разных профилей проблема диагностики и лечения хронической крапивницы по-прежнему остается актуальной. Несмотря на то что препаратами первого выбора для лечения признаны неседативные H₁-антигистаминные препараты II поколения, в клинической практике у ряда пациентов отсутствует адекватный ответ на данные средства, в том числе при применении их в высоких дозах. В настоящем сообщении приведены результаты наблюдений, в которых на основе клинических примеров представлены современные возможности успешной и безопасной анти-IgE-терапии различных клинических проявлений хронической спонтанной крапивницы у детей, в том числе с тяжелым течением в форме ангиоотеков.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; ангиоотек; дети; анти-IgE-терапия; омализумаб; моноклональное антитело

Для цитирования: Ларькова И.А, Ревякина В.А. Современные возможности анти-IgE-терапии у детей с хронической спонтанной крапивницей: клинические примеры // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 85–89. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1392>

Modern anti-IgE therapies in children with chronic spontaneous urticaria: clinical cases

© I.A. Larkova, V.A. Revyakina

The Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Moscow, Russian Federation

The diagnostics and treatment of chronic urticaria is still a pressing problem for specialists of different profiles. Despite the fact that the first line drugs for urticaria treatment are non-sedating H₁-antihistamines, there are a number of patients who do not respond to these medications even in their increased doses. This article presents clinical cases of anti-IgE-therapy efficacy in children suffering from urticaria and angioedema.

CONCLUSION: The clinical cases demonstrate current possibilities of successful and safe anti-IgE-therapy of various clinical manifestations of chronic spontaneous urticaria and angioedema in children.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; angioedema; children; anti-IgE-therapy; omalizumab; monoclonal antibody

For citation: Larkova IA, Revyakina VA. The current possibilities of anti-IgE-therapy in children with chronic spontaneous urticaria: clinical cases. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):85–89. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1392>

Проблема хронической крапивницы (ХК) в практике аллерголога и педиатра имеет особое значение. Связано это как со сложностями диагностики различных фенотипов ХК, так и с выбором терапевтической тактики, а также с неопределенностью прогноза, что сказывается на качестве жизни пациентов и членов их семей. Хотя этиология ХК до конца не ясна, очевидно, что ведущую роль в

появлении главного симптома крапивницы (волдыря) играют тучные клетки, при активации которых высвобождаются гистамин и другие медиаторы воспаления. Причинами активации тучных клеток могут быть как иммунологические, так и не иммунологические стимулы [1–3]. В патогенезе ХК обсуждается возможность связывания рецептора Fc_εRIα с анти-Fc_εRIα аутоантителами [4]. В ли-

Для корреспонденции

Ларькова Инна Анатольевна
Российская Федерация, 115446, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 21.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

For correspondence

Inna A. Larkova
21, Kashirskoye shosse, Moscow, 115446,
Russian Federation.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

Статья поступила 26.08.2020 г.
Received: 26.08.2020.
Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
Е.А. Латышевой

температуре появляется все больше данных о том, что аутореактивные антитела изотипа IgE играют значительную роль в развитии ХК. При спонтанной хронической крапивнице (ХСК) у большинства больных установить причину обострения обычно не удается. Особую сложность у практикующих врачей вызывают пациенты с сопутствующими ангиоотеками (АО), которые в ряде случаев могут быть единственным проявлением ХК и протекать в изолированном виде без предшествующих волдырей и зуда, что, однако, требует исключения наследственной природы АО. Несмотря на то что препаратами первого выбора для лечения ХСК признаны неседативные H₁-антигистаминные препараты II поколения (нсH₁-АГ), в клинической практике у ряда пациентов отсутствует адекватный ответ на данные средства, в том числе и при применении в высоких дозах [2, 3, 5]. Согласно международным и национальным рекомендациям, в этом случае пациентам с ХСК следует добавить к терапии омализумаб (генно-инженерный биологический препарат), представляющий собой гуманизированное моноклональное анти-IgE-антитело, полученное на основе рекомбинантной ДНК. Предполагаемым механизмом при этом является связывание с IgE, что снижает плотность Fc_εRI-рецепторов на тучных клетках и базофилах и предотвращает их активацию. Хотя точный механизм лечебного действия препарата моноклональных анти-IgE антител на сегодня не известен, в целом ряде исследований, в том числе многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых, продемонстрирована эффективность омализумаба у больных ХК, в том числе с ангиоотеками [6, 7]. В настоящее время омализумаб одобрен у детей старше 12 лет с ХСК в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед длительностью не менее 6 мес. При этом оптимальная длительность анти-IgE лечения не установлена ни в одном из рекомендательных документов и обычно определяется в каждом конкретном случае в зависимости от индивидуальных особенностей ответа на терапию и тяжести течения заболевания.

Клинический пример № 1

Б-ная С., 13 лет 8 мес. Жалобы на распространенные уртикарные высыпания на коже лица, шеи, спины, груди, верхних и нижних конечностей с интенсивным зудом, ангиоотеки век.

Анамнез жизни: ранний анамнез — без особенностей. Привита по национальному календарю. Из перенесенных заболеваний — частые ОРВИ в возрасте до 6 лет, ветряная оспа. Проявлений атопического дерматита не было. Лекарственной, пищевой аллергии нет. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез заболевания: впервые в возрасте 9 лет на фоне полного здоровья появились уртикарные

высыпания на верхних конечностях без явного причинного фактора, что купировалось самостоятельно довольно быстро, однако через 2 нед высыпания возобновились и стали появляться ежедневно на разных участках. Через 6 мес высыпания распространились по всему кожному покрову, что требовало ежедневного приема антигистаминных препаратов (цетиризин, дезлоратадин, лоратадин, левоцетиризин) на протяжении 3 лет, в том числе в течение последних 6 мес в удвоенных дозах. Заметного улучшения состояния не происходило. «Продолжительность жизни» уртикарных элементов — менее 24 ч с последующим возобновлением элементов на других участках. Проявлениям крапивницы предшествует ощущение зуда по всему кожному покрову. Через 9 мес после появления первых уртикарных высыпаний возникли жалобы на беспричинное развитие ангиоотека век, что сохранялось в пределах 2 сут и носило эпизодический характер (1–2 раза в месяц). В течение последних 6 мес проявления крапивницы возникали ежедневно, в том числе на фоне приема нсH₁-АГ в удвоенной суточной дозе, носили генерализованный характер, участились случаи ангиоотека (до 4 раз в месяц). Связи с приемом тех или иных продуктов не установлено. Сезонности проявлений нет. Улучшения симптомов при выезде в другой регион нет. Холодовой крапивницы нет, реакции на солнце нет, связи с другим физическим фактором нет. Связи с приемом пищи и последующей физической нагрузкой нет. Строгая элиминационная диета (в рационе 4 продукта) в течение 3 мес — без эффекта. При соблюдении диеты с исключением продуктов-гистаминолибераторов в течение последних 4 мес — без улучшения. Часто пропускала занятия в школе. Аллергологическое обследование впервые проведено 2 года назад по месту жительства — сенсибилизации к пищевым, пыльцевым, бытовым, эпидермальным, грибковым аллергенам не выявлено, в связи с чем к аллергологу не направлялась.

Осмотр при поступлении: значение UAS 7 за неделю — 42, что соответствует тяжелому течению крапивницы. Самочувствие нарушено за счет обильных высыпаний и зуда. Температура 36,4 °С. Масса тела 67,7 кг. Рост 153 см. Индекс массы тела (ИМТ) 28,9 (Z-score ИМТ 2,32). Кожные покровы обычной окраски с распространенными уртикарными высыпаниями на лице, шее, верхних и нижних конечностях, туловище; остаточный ангиоотек верхнего века левого глаза. Подкожно-жировая клетчатка избыточна, распределена преимущественно по абдоминальному типу. По остальным органам и системам без особенностей.

При обследовании: в клиническом, биохимическом (АСТ, АЛТ, ГГТ, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная

фосфатаза, глюкоза, холестерин), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, IgE, С3-, С4-, С1-ингибитор, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах нормы; Т4св., Т3св., АТ к ТПО, ТТГ без отклонений; антитела к гельминтам и простейшим, аутоантитела (ANA и ANCA) не обнаружены. При аллергологическом обследовании (сбалансированная смесь ингаляционных аллергенов для скрининга атопии Phadiator, ImmunoCAP) – результат отрицательный. При УЗИ внутренних органов – данные за дискинезию желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря.

Диагноз: хроническая спонтанная крапивница. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Ожирение экзогенно-конституциональное I степени.

Данные анамнеза, а также результаты обследования исключили заболевания и состояния, ассоциированные с ХК, и подтвердили спонтанный характер заболевания у пациентки. В связи с отсутствием клинического улучшения симптомов ХСК на фоне длительного применения нсН₁-АГ, в том числе в удвоенных дозах, пациентке была начата анти-IgE-терапия омализумабом (Ксолар) в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед. Переносимость была удовлетворительной. Курс лечения составил 6 мес (6 инъекций каждые 4 нед). Уже после первой инъекции пациентка отметила заметное улучшение состояния в виде уменьшения интенсивности и распространенности высыпаний, при этом нсН₁-АГ использовался в суточной дозе первые 14 дней после первой инъекции, а к 4-й неделе после инъекции – только по требованию. После 2-й инъекции омализумаба пациентка отметила улучшение состояния в виде урежения эпизодов появления единичных элементов крапивницы на шее, при этом нсН₁-АГ использовался только по требованию однократно. После 3-й инъекции омализумаба пациентка отметила редкие эпизоды единичных уртикарных высыпаний на груди, проходившие как на фоне однократного приема нсН₁-АГ, так и самостоятельно. После 4-й инъекции омализумаба пациентка отмечала эпизодическое кратковременное появление локального зуда без последующего уртикарного высыпания, что купировалось самостоятельно, без применения нсН₁-АГ. После 5-й инъекции – полная ремиссия заболевания. Было принято решение провести 6 инъекций омализумаба, после чего при сохранении устойчивой ремиссии терапия омализумабом была прекращена. За весь период наблюдения уже после первой инъекции омализумаба не отмечалось ни одного эпизода ангиоотека. По данным катамнеза, в настоящее время в течение 10 мес от последней инъекции омализумаба у больной отмечается полная ремиссия заболевания (UAS 0).

Цель демонстрации – показать классический случай ХСК у девочки 13 лет 8 мес, которая нуждалась в более раннем обследовании (в том числе в условиях стационара из-за тяжелого течения заболевания) у аллерголога, что позволило бы своевременно начать необходимую анти-IgE-терапию и существенно улучшить качество жизни пациентки на более ранних сроках заболевания. Даже стартового 6-месячного курса терапии оказалось достаточно для достижения контроля при тяжелом течении ХСК.

Клинический пример № 2

Б-ная В., 15 лет 11 мес. Жалобы на ангиоотеки пальцев рук и ног, кистей рук, ладоней и стоп, голеней, губ, век, носа, лица.

Анамнез жизни: наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. Ревматоидных заболеваний, других аутоиммунных заболеваний в роду нет. Профилактические прививки выполнены по индивидуальному календарю, осложнений не было. С 2015 г. отвод от вакцинации по медицинским показаниям. Анамнез по аллергическим проявлениям без особенностей, атопического дерматита, пищевой, лекарственной аллергии не отмечалось.

Анамнез заболевания: 23.12.2015 впервые на фоне полного здоровья появились уртикарные высыпания на руках и отек указательного пальца, что купировалось самостоятельно в течение суток. Через неделю уртикарные высыпания и отек возобновились на руке, затем стали появляться отеки ступней, что появлялось дважды в неделю без видимой причины и купировалось как самостоятельно, так и на фоне приема хлоропирамина в течение 2 сут. Через полгода уртикарные высыпания стали редкими и купировались полностью, однако появились жалобы на отеки век, губ, носа, лица, голеней также без видимой причины, которые сохранялись в течение 2 сут. В течение последних 2 лет отеки отмечаются практически ежедневно и сохраняются в течение 2 сут с последующим возобновлением на других местах без появления уртикарных элементов. Развитию отеков предшествует ощущение распирания. Обследовалась как по месту жительства (Иркутская область), так и в ведущих клиниках г. Москвы. С 2016 по 2017 г. (в течение года) наблюдалась с диагнозом наследственного ангионевротического отека (НАО), когда была рекомендована терапия Фиразиром, не оказавшая лечебного эффекта. В 2017 г. проведено повторное медико-генетическое обследование (мутация *SERPING1* не выявлена), и диагноз НАО был снят, отменена терапия Фиразиром, рекомендована терапия транексамовой кислотой. Терапию транексамовой кислотой (дозу которой постоянно увеличивали) получала в течение 1 года 3 мес. Лечебного эффекта не отмечено. Прово-

дили терапию монтелукастом в течение 3 мес — без эффекта, циклоспорином А (3 мг/кг/сут) в течение 3 мес — без эффекта. Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) как внутривенно, так и внутрь в течение 1 мес (неоднократные курсы) — без эффекта. В течение всего периода заболевания (3,5 года) ежедневно получала разными курсами антигистаминные препараты (как первого, так и второго поколения) — хлоропирамин, цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофенадин, биластин в возрастных дозах. В течение последнего года получает биластин в удвоенной дозе — без эффекта. Соблюдение строгих диет (безмолочной, безглютеновой), а также диет с исключением продуктов-гистаминолибераторов в течение 6 мес — без улучшения. В связи с постоянными отеками находится на домашнем обучении, школу не посещает. Аллергологическое обследование впервые в феврале 2018 г. — сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам не выявлена. Проживает в собственном доме, расположенном в сельской местности, собаки — в вольерах на улице. Пьет непастеризованное молоко.

Осмотр при поступлении: температура 36,6 °С. Масса тела 67 кг. Рост 168 см. ИМТ 23,7 (Z-score ИМТ 0,91). Состояние питания достаточное. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности; отек верхней губы, верхнего века левого глаза, уртикарных высыпаний нет. По остальным органам и системам без особенностей.

При обследовании: в клиническом, биохимическом (АСТ, АЛТ, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, IgE, C3-, C4-, C1-ингибитор, функциональная активность C1-ингибитора, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах возрастной нормы; Т4св., Т3св., АТ к ТПО, ТТГ без отклонений; антитела к гельминтам и простейшим, аутоантитела (ANA и ANCA), антитела к возбудителям гепатита В и С, ВИЧ-инфекции, боррелиоза, иерсинеоза, псевдотуберкулеза, бруцеллеза, хламидиоза не обнаружены. При аллергологическом обследовании (сбалансированная смесь ингаляционных аллергенов для скрининга атопии, Phadiatop, ImmunoCAP) получен отрицательный результат. При проведении эзофагогастродуоденоскопии, УЗИ внутренних органов патологии не выявлено.

Диагноз: хроническая спонтанная крапивница (в форме ангиоотечков).

Результаты обследования подтвердили спонтанный характер крапивницы, протекающей в последние 2 года в форме ангиоотечков без волдырей, что встречается довольно редко и является важным показателем тяжести заболевания. В отделении в период первичного обследования фиксировалось ежедневное беспричинное появление ангиоотечков

стоп, лица, глаз, кистей рук с отсутствием ответа на удвоенную дозу нсН₁-АГ, в связи с чем данная терапия была полностью отменена (на фоне отмены усиления ангиоотечков не зафиксировано), и в июне 2019 г. начата терапия омализумабом (Ксолар) в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед, на фоне чего заметное улучшение состояния было отмечено уже в первую неделю после инъекции. Впервые ангиоотечки купировались полностью и не возобновлялись в течение 5 мес, однако в ноябре 2019 г. (впервые после 5 инъекций омализумаба) больная отметила однократное появление без видимой причины ангиоотека в области наружной поверхности свода стопы. Отек был небольшим и купировался самостоятельно в течение суток, без применения нсН₁-АГ. В настоящее время больная продолжает лечение, развития ангиоотечков за истекший период (с ноября 2019 по июль 2020 г.) не отмечено. Решение о длительности терапии в данной ситуации принято индивидуально сразу сроком на 12 мес в связи с тяжелым течением заболевания, что может быть продолжено более длительным курсом в случае возобновления тех или иных симптомов ХСК. Анти-IgE-терапия омализумабом проводится по месту жительства, однако каждые 3 мес девочка госпитализируется в клинику для проведения контрольного обследования и оценки динамики заболевания на фоне терапии. На фоне терапии пациентка впервые за несколько последних лет получила возможность регулярного посещения школы и участия в жизни класса.

Цель демонстрации — показать редкий случай тяжелого течения ХСК в виде ангиоотечков без волдырей у подростка; длительность и сложность пути к правильному диагнозу и необходимому лечению; эффективность и безопасность омализумаба, а также значимое влияние данной терапии на качество жизни пациентки.

Заключение

Таким образом, такое состояние, как ХК, требует своевременной диагностики и лечения. Продемонстрированная эффективность анти-IgE-терапии при различных клинических проявлениях ХСК у детей, в том числе с тяжелым течением в форме ангиоотечков, и безопасность данной терапии расширяют возможности специалистов по оказанию своевременной квалифицированной помощи.

Дополнительно

Согласие пациента. Пациенты, добровольно подписали информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский аллергологический журнал»

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями / под ред. Балаболкина И.И., Булгаковой В.А. М.: МИА, 2011.
2. Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. М., 2018.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
4. Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? // *FASEB J*. 2001. N 12. P. 2268–2274. doi: 10.1096/fj.00-0890hyp
5. Beck L.A., Bernstein J.A., Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria // *Acta Derm Venereol*. 2017. Vol. 97. N 2. P. 149–158. doi: 10.2340/00015555-2496
6. Maurer M., Rosen K., Hsieh H.J., et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. N 10. P. 924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372
7. Rosen K., Maurer M., Hsieh H., et al. Response to: ‘Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: a critical appraisal’ // *Br J Dermatol*. 2014. N 1. P. 15–16. doi: 10.1111/bjd.13075

REFERENCES

1. Balabolkin II, Bulgakova VA, editors. Clinical allergology of childhood with emergency conditions. Moscow: MIA; 2011. (In Russ.).
2. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. *Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urticaria*. Moscow; 2018. (In Russ.).
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
4. Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? *FASEB J*. 2001;(12):2268–2274. doi: 10.1096/fj.00-0890hyp
5. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):149–158. doi: 10.2340/00015555-2496
6. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372
7. Rosen K, Maurer M, Hsieh H, et al. Response to: ‘Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: a critical appraisal’. *Br J Dermatol*. 2014;(1):15–16. doi: 10.1111/bjd.13075

Информация об авторах / Information about the authors

Ларькова Инна Анатольевна, старший научный сотрудник отделения аллергологии, ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Клиника лечебного питания, кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

Ревякина Вера Афанасьевна, заведующая отделением аллергологии, ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».
Адрес: Российская Федерация, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.
E-mail: 5356797@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Inna A. Larkova, Senior researcher of Allergy Department, The Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, MD.
Address: 21, Kashirskoye shosse, Moscow, 115446, Russian Federation.
E-mail: inna_larkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

Vera A. Revyakina, Head of Allergy Department, The Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety.
Address: 21, Kashirskoye shosse, Moscow, 115446, Russian Federation.
E-mail: 5356797@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Участие авторов

Ларькова И.А. — концепция и написание текста статьи.
Ревякина В.А. — редактирование статьи.
Все авторы внесли существенный вклад в 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.

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

Authors contributions

I.A. Larkova — contributed to data collection, interpreted the results. V.A. Revyakina — 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

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

Consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1402>

Клинический случай X-связанного моэзинассоциированного иммунодефицита

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

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

С повышением доступности генетического обследования популяция пациентов с диагнозом общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) распадается на группы в зависимости от моногенных дефектов. Накапливается все больше данных о комбинированных иммунодефицитах у взрослых с поздним дебютом. В данной статье рассмотрен клинический случай X-связанного моэзинассоциированного иммунодефицита (X-linked moesin-associated immune deficiency, X-MAID). Это недавно описанный комбинированный иммунодефицит, который проявляется чаще в раннем возрасте выраженной лимфопенией и гипогаммаглобулинемией, колеблющейся моноцитопенией и нейтропенией, слабым иммунным ответом на вакцинные антигены и повышенной восприимчивостью к бактериям и герпесвирусу человека 3-го типа.

X-MAID – X-сцепленный иммунодефицит с рецессивным типом наследования, вызванный генетическими дефектами гена *MOESIN* (membrane-organizing extension spike protein, *MSN*). До недавнего времени были описаны 10 человек с данной мутацией, из них 9 с фенотипом тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН). Пациент, описанный в данной статье, с 12-летнего возраста наблюдался с диагнозом ОВИН в связи со снижением IgG, сопровождающимся инфекционно-гнойными процессами респираторного тракта и диарейным синдромом.

Однако пациент не полностью соответствовал критериям постановки диагноза из-за наличия тяжелой, торпидной к проводимой терапии папилломавирусной инфекции, изолированного снижения IgG, повышенного количества переключенных В-клеток памяти, стойкой лейкопении и лимфопении CD4⁺-клеток. По данным клинической картины и результатам иммунологического обследования был заподозрен комбинированный иммунодефицит. По результатам полноэкзомного секвенирования ДНК была обнаружена мутация chrX:g.64951012C>T типа миссенс в 5-м экзоне гена *MSN* (изменение белка ENSP00000353408.5:p.Arg171Trp). Подтверждено X-MAID.

Из описанных в литературе 10 пациентов с аналогичной мутацией 8 имели проявления тяжелой комбинированной иммунной недостаточности. Данный клинический случай подтверждает возможность развития более «мягкого» клинического фенотипа с поздним дебютом под маской ОВИН и показывает необходимость молекулярно-генетического обследования взрослой популяции пациентов с нарушением синтеза антител. Верификация диагноза позволяет не только определять прогноз и тактику проводимой терапии, но и осуществлять генетическое консультирование семьи с целью рождения здорового потомства.

Ключевые слова: X-MAID; первичный иммунодефицит; ОВИН; X-сцепленный иммунодефицит; комбинированный иммунодефицит; ген *MOESIN*; ген *MSN*; белок ERM

Для цитирования: Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Есаулова Д.Р. Клинический случай X-связанного моэзинассоциированного иммунодефицита // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 90–94. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1402>

A clinical case of the X-linked moesin deficiency

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

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

With the increasing availability of genetic testing, the population of patients diagnosed with CVID breaks down into groups depending on monogenic defects. There is more and more evidence that adults can have combined immunodeficiencies with a late onset.

Для корреспонденции

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

Статья поступила 10.10.2020 г.
Received: 10.10.2020.
Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
А.Н. Пампурой

This article discusses a clinical case of X-linked moesin-associated immunodeficiency (X-MAID). This is a recently described immunodeficiency, which mostly manifests itself at an early age with severe lymphopenia and hypogammaglobulinemia, fluctuating monocytopenia and neutropenia, a weak immune response to vaccine antigens, and increased susceptibility to bacteria and type 3 human herpesvirus.

X-MAID, X-linked immunodeficiency with a recessive mode of inheritance, is caused by genetic defects in the *MOESIN* gene (membrane organizing spike elongation protein, *MSN*). Until recently, there were records of 10 people with this mutation, 9 of which have the phenotype of severe combined immunodeficiency (SCID). The patient described in this article has been under observation since the age of 12 and diagnosed with SCID due to an IgG decrease accompanied by infectious-purulent processes of the respiratory tract and diarrheal syndrome.

However, the patient did not entirely fit into the typical clinical picture of CVID due to a severe therapy-torpid papillomavirus infection, the increased number of switched memory B-cells, IgG isolated decrease, persistent severe leukopenia and lymphopenia of CD4+ cells. In accordance with the clinical picture and the results of the immunological examination, combined immunodeficiency was surmised. After a full exome DNA sequencing chrX: g.64951012C> T missense type mutation was found in exon 5 of the *MSN* gene (change in the ENSP00000353408.5:p.Arg171Trp protein). X-MAID was therefore confirmed.

Of the 9 described patients with a similar mutation, 8 had a clinical picture of severe combined immune deficiency. This clinical case confirms the possibility of a milder clinical phenotype development with a late onset under the guise of CVID and shows the need for molecular genetic examination of the adult population of patients with impaired antibody synthesis. The verification of the diagnosis allows not only to determine the prognosis and tactics of the therapy, but also to carry out genetic family counseling and to offer a possibility of giving birth to healthy offspring.

Keywords: X-MAID; primary immunodeficiency; CVID; X-linked immunodeficiency; combined immunodeficiency; *MOESIN* gene; *MSN* gene; ERM protein

For citation: Latysheva TV, Latysheva EA, Setdikova NK, Esaulova DR. A clinical case of the X-linked moesin deficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):90–94. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1402>

Введение

X-связанный моэзинассоциированный иммунодефицит (X-linked moesin-associated immune deficiency, X-MAID) – это недавно описанный комбинированный иммунодефицит, который может проявляться в раннем возрасте выраженной лимфопенией и гипогаммаглобулинемией, колеблющейся моноцитопенией и нейтропенией, слабым иммунным ответом на вакцинные антигены и повышенной восприимчивостью к бактериям и герпесвирусу человека 3-го типа (Varicella Zoster Virus, VZV) [1]. На сегодняшний момент в мире зарегистрировано 11 случаев данного заболевания.

Этот иммунодефицит вызван генетическими дефектами гена *MOESIN* (membrane-organizing extension spike protein, *MSN*). Ген *MSN* зарегистрирован в международной базе OMIM под номером *309845, расположен на Xq12, имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования [2]. Входит в состав семейства белков эзрин-радиксин-моэзин (ezrin-radixin-moesin, ERM), которые связывают C-концевой домен кортикальных актиновых филаментов с плазматической мембраной [2, 3].

Белки ERM экспрессируются повсеместно, и существуют тканеспецифичные и количественные их вариации; моэсин преобладает в эндотелиальных клетках и клетках системы кроветворения. Также моэсин локализуется в филоподиях и других мембранных выпячиваниях, которые важны для рас-

познавания и передачи сигналов между клетками, а также для движения клеток [3].

Описание клинического случая

Пациент П., 34 года. Из анамнеза известно, что в раннем детском возрасте у него отмечались однократный двусторонний отит, частый жидкий стул, гнойный конъюнктивит, флегмоны обеих бедер. С 4 лет – рецидивирующие катаральные и гнойные двусторонние отиты (3–4 раза в год), бронхиты. В 5 лет – абсцесс носовой перегородки; при подготовке к операции впервые выявлена лейкопения (специфическая терапия не проводилась). В 8 и 9 лет – пневмонии. С 11 лет – бронхиты затяжного течения, рецидивирующие гайморозтмоидиты, фронтиты, стрептодермия. В связи с гайморозтмоидитом проводились частые пункции околоносовых пазух, антибактериальная терапия. Хронические двусторонние отиты осложнились двусторонней нейросенсорной тугоухостью III–IV степени.

В 12 лет в анализе крови повторно выявлена тяжелая лейкопения, агранулоцитоз. Госпитализирован в РДКБ г. Москвы. В повторных анализах крови – лейкопения с агранулоцитозом и лимфопенией; выраженная токсическая зернистость в части нейтрофилов; выраженное снижение IgG при нормальных уровнях IgA и IgM; снижение абсолютных и относительных показателей популяции В-лимфоцитов, снижение абсолютных показателей популяции Т-лимфоцитов.

На основании клинической картины и лабораторных данных выставлен диагноз: первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность (ПИД, ОВИН). Иницированы иммунотерапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), а также лечение Лейкостимом (1 раз в 3 дня). Терапия проводилась регулярно с хорошим клиническим и лабораторным эффектом.

Однако к 2014 г. изменилось течение заболевания. На фоне проводимой терапии серьезных бактериальных инфекций не отмечалось, но наблюдалось тяжелое упорное течение папилломавирусной инфекции (множественные папилломы на лице, конечностях, туловище).

При повторном иммунофенотипическом исследовании в феврале 2014 г. (таблица) у пациента выявлено резкое снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) за счет значительного снижения абсолютного содержания Т-хелперов. Значительно понижено абсолютное количество НК- и В-лимфоцитов, изменен субпопуляционный состав В-клеток: повышено количество переключенных В-клеток памяти и плазмобластов, значительно (в 4 раза) повышено содержание переходных В-клеток. Уровень экспрессии ВАFF-рецептора на 75% ниже, чем у донора. Также подтверждаются лейкопения и

абсолютная лимфопения; повышение процентного содержания поликлональных В-лимфоцитов и В₁-клеток; опухолевая популяция не выявлена.

С 2015 г. по настоящий момент пациент наблюдается в ГНЦ «Институт иммунологии», получает ВВИГ 30 г каждые 4 нед и Лейкомакс 300 мкг через день. Пациент неоднократно обследовался у гематолога, ежегодно проводились трепанобиопсии – данных за гемобластоз и другие гематологические заболевания не было.

По результатам инструментальных обследований, данных за патологическую лимфопрлиферацию нет: по результатам УЗИ ОБП, спленомегалии, гепатомегалии, патологии лимфатических узлов никаких групп не выявлены, свободная жидкость не определяется; по результатам КТ ОГК, данных за интерстициальные изменения в легких не выявлено, лимфаденопатии внутригрудных лимфоузлов нет.

В связи с атипичным течением ОВИН рекомендовано проведение генетического исследования. В 2018 г. после возникновения вопроса о деторождении было проведено генетическое обследование по панели «Первичный иммунодефицит и наследственные анемии», по результатам которого патогенных мутаций не выявлено.

Таблица. Иммунофенотипирование по программе «ОВИН»

	Показатель	Норма	Результат	Примечание
1	Лимфоциты (на 1 мкл крови)	1200–3000	790	Понижен
2	CD3 ⁺ Т-клетки (% лимфоцитов)	55–80	86,1	Повышен
3	CD3 ⁺ Т-клетки (на 1 мкл крови)	800–2200	680	Понижен
4	CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперы (% лимфоцитов)	31–49	27,0	Понижен
5	CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперы (на 1 мкл крови)	600–1600	213	Понижен
6	CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-цитотоксические (% лимфоцитов)	12–30	58,5	Повышен
7	CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-цитотоксические (на 1 мкл крови)	190–650	462	Норма
8	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,5–3,0	0,46	Понижен
9	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (% лимфоцитов)	<2	2,0	Норма
10	CD3 ⁻ CD16,56 ⁺ НК-клетки (% лимфоцитов)	6–20	5,5	Понижен
11	CD3 ⁻ CD16,56 ⁺ НК-клетки (на 1 мкл крови)	150–600	43	Понижен
12	CD3 ⁺ CD16,56 ⁺ клетки (% лимфоцитов)	<10	12,1	Повышен
13	CD3 ⁺ CD16,56 ⁺ клетки (на 1 мкл крови)	0–300	96	Норма
14	CD19 ⁺ В-клетки (% лимфоцитов)	5–19	2,8	Понижен
15	CD19 ⁺ В-клетки (на 1 мкл крови)	100–500	22	Понижен
16	IgD ⁺ CD27 ⁻ наивные В-клетки (% В-клеток)	43–82	43,8	Норма
17	IgD ⁺ CD27 ⁺ В-клетки краевой зоны (% В-клеток)	7,5–32,5	20,9	Норма
18	IgM ⁺ CD27 ⁺ В-клетки краевой зоны (% В-клеток)	7,5–32,5	25,0	Норма
19	IgD ⁻ CD27 ⁺ переключенные В-клетки памяти (% В-клеток)	6,5–29	29,5	Повышен
20	IgM ⁺ CD38 ⁺⁺ переходные В-клетки (% В-клеток)	0,6–3,4	13,2	Повышен
21	IgM ⁻ CD38 ⁺⁺⁺ плазмобласты (% В-клеток)	0,4–3,6	4,0	Повышен
22	CD21 ^{low} CD38 ⁻ активированные В-клетки (% В-клеток)	0,9–7,6	4,3	Норма
23	ВАFF ⁻ R ⁺ клетки (% В-клеток)	>95	94,4	Понижен
24	ВАFF ⁻ R (интенсивность экспрессии на В-кл., усл. ед.)		194	Понижен

В январе 2020 г. проведено полноэкзомное секвенирование ДНК. Обнаружена мутация chrX:g.64951012C>T типа миссенс в 5-м экзоне гена *MSN* (изменение белка ENSP00000353408.5:p.Arg171Trp). Подтверждено X-MAID.

Обсуждение

Общевариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) включает гетерогенных по клиническим и иммунологическим показателям пациентов, объединенных наличием бактериальных инфекций и гипогаммаглобулинемией. С развитием возможностей молекулярно-генетического обследования из группы пациентов с диагнозом ОВИН удалось вычленить пациентов с моногенными генетическими дефектами, для которых меняется прогноз течения заболевания, риски по развитию осложнений, подходы к терапии.

В связи с этим появилась необходимость скринировать пациентов с ОВИН на моногенные дефекты, особенно в тех случаях, когда клинические проявления более тяжелые и не соответствуют типичному течению. Из-за высокой стоимости обследования процент пациентов с верифицированным генетическим диагнозом, особенно во взрослой популяции больных ПИД, ничтожно мал.

Данному пациенту первоначально был выставлен диагноз ОВИН на основании снижения уровня IgG, сопровождаемого бактериальными инфекциями респираторного тракта, и диарейного синдрома. Однако стойкая лейкопения (требующая постоянной терапии колониестимулирующими факторами), CD4⁺ лимфопения, торпидное течение папилломавирусной инфекции, тяжелое течение бактериальной инфекции, приведшее к развитию нейросенсорной тугоухости, нормальное количество переключенных В-клеток памяти, плазмобластов и переходных В-клеток, изолированное снижение иммуноглобулинов класса G не соответствовали критериям постановки диагноза ОВИН.

Учитывая особенности клинической картины, в дифференциально-диагностический поиск были включены синдром WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome) и другие формы моногенных ПИД.

Подозревалась аутоиммунная природа агранулоцитоза, но антинейтрофильные цитоплазматические антитела не были выявлены. Пациент неоднократно обследовался у гематолога, ежегодно проводились трепанобиопсии. Данных за гемобластоз, другие гематологические заболевания не выявлено.

Пациенту было предложено провести молекулярно-генетическое обследование с помощью таргетной панели по первичным иммунодефицитам, однако причинно-значимых мутаций по результатам обследования не выявлено. Было решено провести полноэкзомное секвенирование, в ходе

которого выявлено редкое генетическое заболевание с X-сцепленным типом наследования X-MAID.

В настоящий момент насчитывает 11 больных с такой мутацией из них 9 имеют фенотип тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН), пятерым из которых проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и только двое – взрослые пациенты с КИН с поздним дебютом.

Основной метод лечения пациентов с X-MAID с фенотипом ТКИН – ТГСК. В настоящий момент этот метод лечения у данного пациента не рассматривается в связи со стабильностью и относительно благоприятным течением. Вопрос о том, почему у двух человек с данной мутацией фенотип заболевания проявляется не так, как при ТКИН, в настоящий момент остается открытым.

В данном случае молекулярно-генетическое исследование не изменило тактики ведения пациента, но позволило провести скрининг родственников и осуществить генетическое консультирование семьи перед планированием беременности.

Таким образом, текущий случай X-MAID расширил клиническую базу статистики по данному заболеванию и подтвердил данные о том, что при одной и той же мутации могут иметь место различные клинические фенотипы: от ТКИН до КИН благоприятного течения, протекающие под маской ОВИН.

Дополнительно

Согласие пациента. Пациенты, добровольно подписали информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский аллергологический журнал»

ЛИТЕРАТУРА

1. Delmonte O.M., Biggs C.M., Hayward A., et al. First case of X-linked moesin deficiency identified after newborn screening for SCID // *J Clin Immunol.* 2017. Vol. 37. N 4. P. 336–338. doi: 10.1007/s10875-017-0391-9
2. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Membrane-Organizing Extension Spike Protein. [Дата обращения: 10.08.2020]. Доступ по ссылке: <https://omim.org/entry/309845>
3. Lagresle-Peyrou C., Luce S., Ouchani F., et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138. N 6. P. 1681–1689. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.032

REFERENCE

1. Delmonte OM, Biggs CM, Hayward A, et al. First case of X-linked moesin deficiency identified after newborn screening for SCID. *J Clin Immunol.* 2017;37(4):336–338. doi: 10.1007/s10875-017-0391-9
2. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Membrane-Organizing Extension Spike Protein. [Cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://omim.org/entry/309845>
3. Lagresle-Peyrou C, Luce S, Ouchani F, et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1681–1689. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.032

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 ш., д. 24.

E-mail: tv.latysheva@nrcii.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 ш., д. 24.

E-mail: ea.latysheva@nrcii.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 ш., д. 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 ш., д. 24.

E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

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.latysheva@nrcii.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.latysheva@nrcii.ru

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

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

Публикация не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

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 the manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The publication had no sponsorship.

Conflict of interest

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

Consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



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

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 30.10.2019

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

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528



Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

- АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА
- ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА
- ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА
- СМЕШАННАЯ АСТМА

T2-АСТМА³
Дупиксент®
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹



СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁵

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁴

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду
* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, Lancet, 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med, 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med, 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 6–17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели, в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у пациентов в возрасте 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом и у пациентов 12 лет и старше с бронхиальной астмой был сопоставим с таковым у взрослых. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

SANOBI GENZYME

Для работников здравоохранения.
Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-2.0-09/2020

Дупиксент®
(дупилумаб)

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1400>

Витамин D при хронической спонтанной крапивнице: поиск алгоритмов для персонализированной терапии

© И.В. Кукес¹, Е.Ю. Борзова², Н.М. Ненашева³, Д.А. Сычев³

¹Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; г. Москва, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); г. Москва, Российская Федерация

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; г. Москва, Российская Федерация

В настоящее время большой интерес к витамину D объясняется его участием в регуляции многих метаболических процессов, а его дефицит ассоциирован с развитием различных заболеваний. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – сложное заболевание, существенно снижающее качество жизни пациентов. Несмотря на существующую стратегию медикаментозного контроля заболевания, лечение не всегда бывает достаточно эффективным. На сегодняшний день существует много данных о влиянии дефицита витамина D на тяжесть течения ХСК. В связи с этим перспективным направлением для лечения ХСК является не только изучение терапевтических схем применения витамина D, но и изучение генетической вариативности участников метаболизма витамина D, влияющих на колебания его уровня в организме.

Поиск новых алгоритмов поможет индивидуализировать лечение пациентов с ХСК путем персонализации терапевтических схем у пациентов. При этом внимание должно уделяться не только рецептору и белку, связывающему витамин D, но и изоферментам системы P450, играющим ключевую роль в его метаболизме.

Ключевые слова: витамин D; хроническая спонтанная крапивница; персонализированная медицина; дефицит витамина D; полиморфизмы; CYP; P450; колекальциферол; аллергические заболевания; фармакогенетика

Для цитирования: Кукес И.В., Борзова Е.Ю., Ненашева Н.М., Сычев Д.А. Витамин D при хронической спонтанной крапивнице: поиск алгоритмов для персонализированной терапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 95–101. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1400>

Vitamin D and chronic spontaneous urticaria: searching for algorithms of personalized therapy

© I.V. Kukes¹, E.Yu. Borzova², N.M. Nenasheva³, D.A. Sychev³

¹International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Moscow, Russian Federation

Today, we can see a great interest in vitamin D because it participates in the regulation of many metabolic processes, and its deficiency is associated with the development of various diseases. Chronic spontaneous urticaria (CSU) is the disease that affects the quality of patient's life, and the existing strategy of patient management is not always sufficiently effective. Nowadays, there is enough information about the role of vitamin D deficiency and the severity of CSU. That is why it is important to study not only therapeutic schemes, but also a role of genetic variability that may have an impact on vitamin D levels.

Для корреспонденции

Кукес Илья Владимирович
Российская Федерация, 109147, г. Москва,
Малая Калитниковская ул., д. 2, корп. 1.
E-mail: ilyakukes@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

For correspondence

Ilya V. Kukes
2/1, st. M. Kalitnikovskaya, Moscow, 109147,
Russian Federation.
E-mail: ilyakukes@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Статья поступила 06.10.2020 г.
Received: 06.10.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

Such studies will help to personalize the treatment schemes for patients with CSU. At the same time, the focus of these studies should be not only on the receptor and vitamin D binding protein, but also on P450 system, which plays a key role in the vitamin D metabolism.

Keywords: vitamin D; chronic spontaneous urticaria; personalized medicine; vitamin D deficiency; polymorphisms; CYP; P450; cholecalciferol; allergic diseases; pharmacogenetics

For citation: Kukes IV, Borzova EYu, Nenasheva NM, Sychev DA. Vitamin D and chronic spontaneous urticaria: searching for algorithms of personalized therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):95–101.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1400>

Введение

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) является гетерогенным заболеванием, характеризует ежедневным (или почти ежедневным) появлением преходящих (обычно <24 ч) волдырей и/или ангиоотечков на протяжении >6 нед вследствие известных или неизвестных причин [1].

Установлено, что у 33–67% пациентов ХСК проявляется уртикарной сыпью и ангионевротическим отеком, при этом 29–65% пациентов имеют только проявления крапивницы, а 1–13% пациентов встречаются только с ангионевротическим отеком [1]. Для установления числа пациентов на территории России требуется проведение масштабных эпидемиологических исследований.

В декабре 2016 г. в университете Шарите в Берлине в ходе Третьего GA²LEN Всемирного форума крапивницы (GUF2016), в котором участвовали свыше 300 специалистов более чем из 50 стран мира, проведен пересмотр международных согласительных документов (клинических рекомендаций) по диагностике и лечению крапивницы, которые опубликованы в 2018 г. Согласно представленному в рекомендациях алгоритму, предусматривается применение неседативных антигистаминных препаратов в стандартных (1-я линия) и высоких дозах (2-я линия), терапия моноклональными анти-IgE антителами (3-я линия), при неэффективности которой рекомендовано применение циклоспорина (4-я линия) [1]. Как и в предыдущей редакции согласительных документов, при обострении ХСК допускается краткосрочное применение глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 7–10 дней на любом этапе терапии. Ступенчатая терапия ХК представлена и в современных отечественных клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Российского общества дерматовенерологов и косметологов и Союза педиатров России [2].

Несмотря на значительные достижения в терапии ХСК за последнее десятилетие, остаются нерешенными некоторые вопросы. Во-первых, представляется актуальным изучение предикторов

эффективности и безопасности антигистаминных препаратов в дозах, превышающих оговоренные инструкцией по медицинскому применению этих лекарственных средств. Во-вторых, важным вопросом остается поиск предикторов эффективности терапии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), например омализумаба у пациентов с ХСК.

Кроме того, токсичность циклоспорина диктует необходимость поиска более безопасных терапевтических средств. С внедрением высокотехнологичной и дорогостоящей терапии ГИБП при ХСК особую актуальность приобрели также фармакоэкономические аспекты терапии в связи с высокими экономическими затратами как пациентов, так и системы здравоохранения в целом. Решение данных вопросов позволит персонализировать терапию пациентам с ХСК, оптимизировать эффективность терапии и использование ресурсов здравоохранения.

Витамин D у пациентов с хронической крапивницей

В настоящее время в международных клинических рекомендациях присутствует информация о витамине D как компоненте базовой медикаментозной терапии ХСК. Это обусловлено появившимися в последние годы результатами исследований, демонстрирующими эффективность витамина D при ХСК, при этом отмечен высокий профиль безопасности такой терапии [3]. С учетом новых вызовов для мирового и отечественного здравоохранения в современных экономических условиях представляется особенно актуальным критический анализ доказательств эффективности терапии витамином D при ХСК.

В мире предполагается 1 млрд лиц с дефицитом витамина D, что указывает на особую актуальность дефицита витамина D как проблемы общественного мирового здоровья [4]. В том числе дефицит витамина D распространен у пациентов с ХСК, что может влиять в итоге на особенности клинического течения данного заболевания.

Изучение влияния и алгоритмов коррекции дефицита витамина D на течение ХСК открывает перспективы для реализации принципов предиктивной медицины у пациентов с ХСК в сочетании с дефицитом витамина D. В международной литературе имеются исследования, результаты которых демонстрируют клиническую эффективность как обычно рекомендованного режима дозирования, так и различных курсов фармакотерапии витамином D. Так, 20 пациентам с ХК и дефицитом витамина D (ниже 10 нг/мл) проводили 8-недельный курс по 50 000 МЕ витамина D в неделю после предварительного трехмесячного курса лечения противогистаминными препаратами [5]. Результатом стало улучшение состояния пациентов на 55% по международной стандартизированной шкале оценки — шкала тяжести крапивницы (Urticaria Severity Score — USS).

В другом исследовании [6] пациентам к стандартной фармакотерапии добавляли терапию витамином D по 300 000 МЕ/мес на протяжении 12 мес, если его исходный уровень в плазме составлял менее 30 мг/л (30 нг/мл). При этом дефицит витамина D отмечался у 98% пациентов. В результате на фоне приема витамина D, согласно шкале UAS 4, улучшение отмечалось с 21 до 6 баллов, а по шкале CU-Q2oL — с 38 до 10,8 балла.

Отмечена зависимость от дозы эффективность курсового применения витамина D. Так, 58-летний пациент с ХК на протяжении 4 мес имел тяжелое течение данного заболевания [7]. Ему были назначены фексофенадин и витамин D₃ в дозировке 400 МЕ в день при исходном уровне витамина D в плазме крови 4,7 нг/мл. На фоне 2-месячного применения витамина D в данной дозировке симптомы ХК сохранялись, в связи с чем дозировка была увеличена до 2000 МЕ в день. К 4-му месяцу лечения уровень витамина D стал 65 нг/мл, а симптомы ХК за это время больше не проявлялись.

Помимо отдельного клинического случая подобный эффект продемонстрирован в исследовании с 42 пациентами с ХК, которые были рандомизированы на 2 группы: в одной из них режим дозирования витамина D составил 4000 МЕ в день, в другой — 600 МЕ в день [8]. Длительность лечения в обеих группах составляла 12 нед, базисная терапия в обеих группах состояла из цетиризина, ранитидина и монтелукаста, а оценка эффективности лечения к 12-й неделе проводилась по шкале USS. В результате в первую неделю терапии в обеих группах пациентов отмечено улучшение состояния на 33% по шкале USS, а к 12-й неделе улучшение отмечено еще на 40% по шкале USS, но только в группе, в которой дозировка витамина D составляла 4000 МЕ в день. Эти исследования также отражают возможность и высокую актуальность комбинирования витамина D со стандартной фармакотерапией у пациентов с ХК.

В некоторых исследованиях оценивалась сравнительная эффективность лечения витамином D в качестве монотерапии и в комбинации с антигистаминными препаратами и кортикостероидами, а также этими препаратами, но без витамина D. Так, 192 пациента с умеренной и тяжелой ХК были рандомизированы на три группы в зависимости от описанной схемы фармакотерапии, а оценка результата лечения проводилась по нескольким шкалам — VAS, 5D-Score [9]. Также оценивался исходный уровень витамина D и его уровень после проведенного лечения. Витамин D₃ назначался по схеме 60 000 МЕ в неделю в течение 4 нед, в группе комбинированного лечения пациенты получали дополнительно гидроксизин 25 мг/день и дефлазакорт 6 мг/день на протяжении 6 нед. Эти же препараты назначались и в группе без витамина D.

В результате лечения уровень витамина D увеличился в большей степени при монотерапии витамином D, чем при применении в комбинации с антигистаминными препаратами и кортикостероидами. Однако клиническая эффективность была выше в группе с комбинированным лечением: по шкале VAS зафиксировано улучшение с 6,7 до 5,2 и с 6,6 до 1,9 балла, а по шкале 5D-Score — с 14,5 до 12,06 и с 13,9 до 5 баллов у пациентов, получавших монотерапию витамином D и комбинированное лечение соответственно. Исследователями отмечена большая клиническая эффективность при добавлении витамина D, чем при его отсутствии, так как изменения в группе без витамина D по VAS были всего с 6,6 до 3,3 балла, а по 5D-Score — с 13,9 до 8,1 балла.

Коррекция уровня витамина D и нерешенные вопросы у пациентов с ХК

Результаты описанных выше исследований демонстрируют высокую значимость оценки состояния путей биотрансформации витамина D у пациентов с ХК не только за счет роли отдельных метаболитов витамина D в иммунных реакциях, но и за счет потенцирования действия других лекарственных средств, метаболизирующихся также через систему цитохрома P450.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [2], скрининговые исследования с целью выявления уровней витамина D рекомендованы только пациентам при наличии факторов риска его дефицита, к которым относятся заболевания костей, возраст (<60 лет), ожирение (ИМТ 30 кг/м²), беременность и кормление грудью, гестационный сахарный диабет, минимальное пребывание на солнце, дети и взрослые с темным оттенком кожи, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, синдромы мальабсорбции, гранулематозные заболевания, прием некоторых ле-

карственных препаратов (глюкокортикостероиды, антиретровирусные, противогрибковые, противоэпилептические препараты, холестирамин) [10].

В России для лечения дефицита витамина D рекомендуется колекальциферол (D_3), тогда как для профилактики дефицита витамина D рекомендуются колекальциферол (D_3) и эргокальциферол (D_2). Для лечения дефицита витамина D (при уровне $25(OH)D$ менее 20 нг/мл) у взрослых рекомендуется применение суммарной насыщающей дозы кальциферола 400 000 МЕ [11].

Рекомендуемая суточная доза витамина D для профилактики варьирует в зависимости от возраста пациента, уровня дефицита витамина D, сопутствующей патологии и наличия беременности. Пациентам в возрасте от 18 до 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуют не менее 600–800 МЕ в сутки, тогда как пациентам старше 50 лет – не менее 800–1000 МЕ в сутки. Для профилактики дефицита витамина D при беременности или лактации рекомендуют не менее 800–1200 МЕ в сутки. Для поддержания уровня $25(OH)D$ более 30 нг/мл может потребоваться суточная доза витамина D не менее 1500–2000 МЕ [10].

При ХСК целесообразность биохимического скрининга витамина D требует дальнейшего изучения в масштабных исследованиях, в том числе и в России. Коррекция дефицита витамина D у пациентов с ХСК проводится согласно отечественным клиническим рекомендациям.

Метаболизм витамина D и влияние генетической variability

Особое значение в метаболизме разных форм витамина D играют его рецепторы (VDR), специализированные белки (VDBP), а также изоферменты системы P450: CYP2R1, CYP27A1 и CYP27B1, катаболический цитохром P450 CYP24A1, который играет важнейшую роль в метаболизме $25(OH)D_3$ и $1\beta, 25(OH)_2D_3$ посредством гидроксилирования боковой цепи [12].

Недавно был открыт возможный альтернативный путь метаболизма витамина D через систему цитохрома P450, а именно за счет активности изофермента CYP11A [13]. CYP11A1 может гидроксилировать боковую цепь витамина D_3 на атомах углерода 17, 20, 22 и 23 для получения по меньшей мере 10 метаболитов – $20(OH)D_3$, $20, 23(OH)_2D_3$, $20, 22(OH)_2D_3$, $17, 20(OH)_2D_3$ и $17, 20, 23(OH)_3D_3$, которые являются основными активными продуктами. Однако важно учитывать, что CYP11A1 не связан с метаболизмом клинически значимого $25(OH)D_3$. Схема каскада метаболизма витамина D представлена на рисунке.

Генетическая variability может влиять как на удлинение, так и на укорочение периода полу-

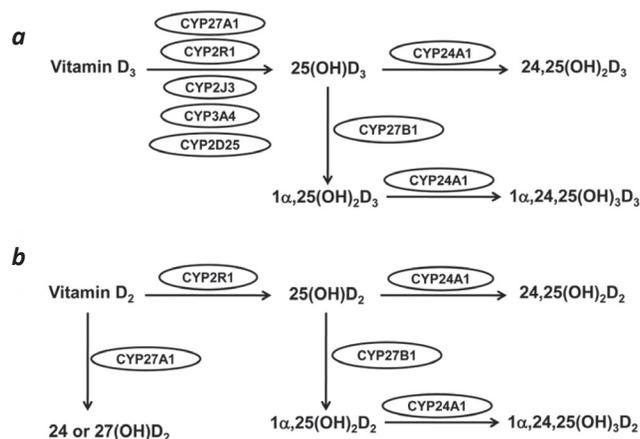


Рисунок. Метаболизм витамина D_3 (a) и D_2 (b) с участием различных ферментов цитохрома P450 (CYP) [3]

выведения витамина D [14–18], при этом на период полувыведения не влияет длительность приема активных метаболитов витамина D.

Выделяют следующие полиморфизмы: CYP2R1, DHCR7, CYP3A4, CYP27A1, DBP, LRP2, CUB, CYP27B1, CYP24A1, VDR и RXRA. С уровнем метаболита $25(OH)D$ ассоциированы полиморфизмы DBP, CYP2R1 и DHCR7 [18].

Два масштабных геномных исследования (GWAS) подтвердили ассоциацию генетических вариантов генов *CYP21R1*, *7-DHCR*, *CYP24A1* и витамин D-связывающего белка (GC) с уровнем метаболита $25(OH)D$ в периферической крови. Результаты метаанализа продемонстрировали взаимосвязь уровня $25(OH)$ -гидроксивитамина D с локусами вблизи генов, кодирующих витамин D-связывающий белок (GC), 7-дегидрохолестерол редукасу (DHCR7), 25 гидролазу (CYP2R1) и 24-гидролазу (CYP24A1). Однако исследования, изучающие гены-кандидаты, имеют противоречивые результаты, некоторые из них указывают на ассоциацию $25(OH)D$ с локусами, расположенными вблизи генов, кодирующих фермент гормональной активации витамина D (CYP27B1). Таким образом, variability уровня метаболита $25(OH)D$ объясняется генетической variability [19].

Учитывая, что витамин D является продуктом биотрансформации посредством в том числе системы цитохрома P450, необходимо рассмотреть и путь метаболизма витамина D, который состоит из двух изоформ – витамина D_2 и витамина D_3 .

Хотя $25(OH)D_3$ является основной циркулирующей формой витамина D_3 , он должен быть далее окислен в положении 1α ферментом CYP27B1 до $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ (1α, 25(OH) $_2D_3$), чтобы стать полностью активным для регуляции транскрипции генов и функции клеток.

$1\alpha, 25(OH)_2D_3$ инициирует или подавляет транскрипцию гена путем связывания с рецептором

витамина D (VDR). Связывание с VDR вызывает гетеродимеризацию VDR с рецептором ретиноида X (RXR). Затем гетеродимер транслоцируется в ядро, где комплекс связывается с элементами ответа витамина D и изменяет транскрипцию гена. В дополнение к этому классическому пути контроля функции клеток было предложено несколько «негеномных» путей клеточной регуляции с участием внеядерных $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и множественных факторов роста.

CYP3A4 считается наиболее важным из семейства ферментов цитохрома P450, метаболизирующего множество лекарственных средств, что в значительной степени способствует их клиренсу и метаболической биотрансформации. CYP3A4 главным образом экспрессируется в печени и тонком кишечнике, и несколько факторов транскрипции регулируют его экспрессию. Транскрипция CYP3A4 индуцируется $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ посредством связывания гетеродимера лиганда VDR-RXR с тем же самым проксимальным ER6 (–169/–152), дистальным DR3 (–7733/–7719) и DR4 (–7618/–7603), к которым прикрепляется комплекс лиганд-PXR-RXR.

В перспективе представляется актуальной разработка персонализированных подходов к коррекции дефицита витамина D у пациентов с ХСК с учетом индивидуальных особенностей метаболизма. Для развития принципов персонализированной коррекции витамина D у пациентов с ХСК необходимо не только подобрать оптимальный режим дозирования витамина D, но также оценить роль генетической вариабельности отдельных путей биотрансформации витамина D, влияющих на накопление и дальнейшее поддержание его уровня в организме, а значит, и влияющих на характеристики локального и системного воспаления при ХСК.

Первые работы по изучению роли однонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора витамина D и белка, связывающего витамин D, при ХСК показали, что гомозиготный AA-генотип рецептора витамина D rs1544410 достоверно ассоциирован с прогрессированием ХСК при сравнении с GA-генотипом (ОШ 4,34; 95% CI 1,7331–10,8852) [20].

Однако до сих пор нет четких данных о роли полиморфизмов генов изоферментов, участвующих в метаболизме витамина D, и их влиянии на течение ХСК. Это определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении, особенно в российской популяции.

Таким образом, необходимы генетические и биохимические исследования путей биотрансформации витамина D у пациентов с ХСК как для оценки роли отдельных метаболитов витамина D в иммунологических процессах, лежащих в основе патогенеза ХСК, так и для изучения потенцирования действия других лекарственных средств, метаболизирующихся также через систему цитохрома P450.

Заключение

Современные данные указывают на более высокую частоту дефицита витамина D при ХСК, хотя точные механизмы данной взаимосвязи остаются неизученными.

Коррекция дефицита витамина D при ХСК может благоприятно влиять на тяжесть и степень контроля над симптомами заболевания, однако требуются масштабные рандомизированные исследования для получения доказательств влияния витамина D на симптомы и биомаркеры воспаления при ХСК.

В клинической практике персонализация протоколов терапии дефицита витамина D у пациентов с ХСК, осуществляемая с учетом индивидуальных особенностей путей биотрансформации, позволит повысить качество жизни пациентов, эффективность проводимой терапии и оптимизировать стоимость лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
2. Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. *Крапивница: Клинические рекомендации* (проект). М., 2019.
3. Heaney R.P. Vitamin D: criteria for safety and efficacy // *Nutr Rev*. 2008. Vol. 66. N 10(Suppl 2). P. S178–S181. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00102.x
4. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357. N 3. P. 266–281. doi: 10.1056/NEJMr070553
5. Ariaee N., Zarei S., Mohamadi M., Jabbari F. Amelioration of patients with chronic spontaneous urticaria in treatment with vitamin D supplement // *Clin Mol Allergy*. 2017. Vol. 15. P. 22. doi: 10.1186/s12948-017-0078-z
6. Topal O., Kocaturk E., Gungor S., et al. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? // *J Dermatol Treat*. 2016. Vol. 27. N 2. P. 163–166. doi: 10.3109/09546634.2015.1079297
7. Sindher S.B., Jariwala S.P., Gilbert J., Rosenstreich D.L. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012. Vol. 109. N 5. P. 359–360. doi: 10.1016/j.anai.2012.07.025
8. Rorie A., Goldner W.S., Lyden E., Poole J.A. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 112. N 4. P. 376–382. doi: 10.1016/j.anai.2014.01.010
9. Rasool R., Masoodi K.Z., Shera I.A., et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study // *World Allergy Organ J*. 2015. Vol. 8. N 1. P. 15. doi: 10.1186/s40413-015-0066-z
10. Лигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. 2016. Т. 62. № 4. С. 60–84.
11. Российская ассоциация эндокринологов, Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Дефицит витамина D у взрослых: Клинические рекомендации*. М., 2016.
12. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity // *Am J Clin Nutr*. 2008. Vol. 88. N 2. P. 582S–586S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S
13. Slominski A.T., Kim T.K., Li W., et al. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the

- regulation of epidermal functions // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014. Vol. 144(Pt A). P. 28–39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.012
14. Gray R.W., Weber H.P., Dominguez J.H., Lemann J., Jr. The metabolism of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in normal and anephric humans // *J Clin Endocrinol Metab*. 1974. Vol. 39. N 6. P. 1045–1056. doi: 10.1210/jcem-39-6-1045
 15. Smith J.E., Goodman D.S. The turnover and transport of vitamin D and a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma // *J Clin Invest*. 1971. Vol. 50. N 10. P. 2159–2167. doi: 10.1172/JCI106710
 16. Vicchio D., Yergey A., O'Brien K., et al. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D₃ by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry // *Biol Mass Spectrom*. 1993. Vol. 22. N 1. P. 53–58. doi: 10.1002/bms.1200220107
 17. Jones K.S., Schoenmakers I., Bluck L.J., et al. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D₂ in healthy adults // *Br J Nutr*. 2012. Vol. 107. N 8. P. 1128–1137. doi: 10.1017/S0007114511004132
 18. Jones K.S., Assar S., Harnpanich D., et al. 25(OH)D₂ half-life is shorter than 25(OH)D₃ half-life and is influenced by DBP concentration and genotype // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99. N 9. P. 3373–3381. doi: 10.1210/jc.2014-1714
 19. Berry D., Hyppönen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011. Vol. 20. N 4. P. 331–336. doi: 10.1097/MNH.0b013e328346d6ba
 20. Nasiri-Kalmarzi R., Abdi M., Hosseini J., et al. Evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ pathway in patients with chronic urticaria // *QJM*. 2018. Vol. 111. N 3. P. 161–169. doi: 10.1093/qjmed/hcx223
7. Sindher SB, Jariwala SP, Gilbert J, Rosenstreich DL. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(5):359–360. doi: 10.1016/j.anai.2012.07.025
8. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(4):376–382. doi: 10.1016/j.anai.2014.01.010
 9. Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):15. doi: 10.1186/s40413-015-0066-z
 10. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.).
 11. Russian Association of Endocrinologists, Ministry of Health of the Russian Federation. *Vitamin D Deficiency in Adults: Clinical Guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.).
 12. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):582S–586S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S
 13. Slominski AT, Kim TK, Li W, et al. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt A):28–39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.012
 14. Gray RW, Weber HP, Dominguez JH, Lemann J, Jr. The metabolism of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in normal and anephric humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39(6):1045–1056. doi: 10.1210/jcem-39-6-1045
 15. Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest*. 1971;50(10):2159–2167. doi: 10.1172/JCI106710
 16. Vicchio D, Yergey A, O'Brien K, et al. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D₃ by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom*. 1993;22(1):53–58. doi: 10.1002/bms.1200220107
 17. Jones KS, Schoenmakers I, Bluck LJ, et al. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D₂ in healthy adults. *Br J Nutr*. 2012;107(8):1128–1137. doi: 10.1017/S0007114511004132
 18. Jones KS, Assar S, Harnpanich D, et al. 25(OH)D₂ half-life is shorter than 25(OH)D₃ half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3373–3381. doi: 10.1210/jc.2014-1714
 19. Berry D, Hyppönen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(4):331–336. doi: 10.1097/MNH.0b013e328346d6ba
 20. Nasiri-Kalmarzi R, Abdi M, Hosseini J, et al. Evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ pathway in patients with chronic urticaria. *QJM*. 2018;111(3):161–169. doi: 10.1093/qjmed/hcx223

REFERENCES

Информация об авторах / Information about the authors

Кукес Илья Владимирович, руководитель научно-клинического отдела, АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», кандидат медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 109147, г. Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, корп. 1.
E-mail: ilyakukes@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Борзова Елена Юрьевна, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор.

Илья V. Kukes, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, PhD.
Address: 2/1, st. M. Kalitnikovskaya, Moscow, 109147, Russian Federation.
E-mail: ilyakukes@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Elena Yu. Borzova, Professor at the Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), MD, PhD, Professor.
Address: 4 building, 2, st. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russian Federation.

Адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.
E-mail: eborzova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5006-1480>

Ненашева Наталья Михайловна, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», доктор медицинских наук, профессор.
Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Сычев Дмитрий Алексеевич, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН.
Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
E-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

E-mail: eborzova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5006-1480>

Natalya M. Nenasheva, Head of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, MD, PhD, Professor.
Address: 2/1, st. Barrikadnaya, building 1, Moscow, 125993, Russian Federation.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Dmitriy A. Sychev, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, MD, PhD, Professor.
Address: 2/1, st. Barrikadnaya, building 1, Moscow, 125993, Russian Federation.
E-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Кукес И.В., Борзова Е.Ю., Ненашева Н.М., Сычев Д.А. Написание текста – Кукес И.В., Борзова Е.Ю., Ненашева Н.М., Сычев Д.А. Редактирование – Ненашева Н.М.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

I.V. Kukes, E.Yu. Borzova, N.M. Nenasheva, D.A. Sychev – data collection and interpretation. I.V. Kukes, E.Yu. Borzova, N.M. Nenasheva, D.A. Sychev – text writing. N.M. Nenasheva – editing of the draft of the manuscript.

All authors made a significant contribution to the manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

Authors declare no funding.

Conflict of interest

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

Конгрессы, конференции, форумы

2021

Ежегодный конгресс EAACI 2021

10–12 июля, Краков
Проведение конгресса планируется в гибридном формате (онлайн и очно), информация доступна по ссылке <https://www.eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2021>

Международный форум по тяжелой астме (ISAF) 2021

17 апреля 2021, Цюрих
Пройдет в онлайн-формате, информация доступна по ссылке <https://www.eaaci.org/focused-meetings/isaf-digital-2021>

Фокус-митинг по аллергопатологии кожи (SAM) 2021

12–13 марта, Цюрих
пройдет в онлайн-формате, информация доступна по ссылке <https://www.eaaci.org/focused-meetings/sam-digital-2021>

Школа по фундаментальным исследованиям в области аллергологии и клинической иммунологии

22–24 января 2021 г., Цюрих
мероприятие пройдет в онлайн-формате, информация доступна по ссылке <https://www.eaaci.org/>

[allergy-schools/winter-school-on-basic-immunology-research-in-allergy-and-clinical-immunology-digital-2021](https://www.eaaci.org/allergy-schools/winter-school-on-basic-immunology-research-in-allergy-and-clinical-immunology-digital-2021)

Ежегодный Междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии 2021

16–18 июня, Москва
Проведение конгресса планируется в гибридном формате (онлайн и очно).

III Научно-практическая конференция с международным участием «Аллергология и иммунология — от инноваций к практике»

6 февраля, Москва
пройдет в формате онлайн-мероприятия, информация доступна по ссылке <https://raaci.ru/education/events/529.html?tpl=14>

«Актуальные вопросы аллергологии и респираторной медицины»

26 февраля 2021 г., Пенза
пройдет в формате онлайн-мероприятия, информация доступна по ссылке <https://raaci.ru/education/events/587.html?tpl=14>

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!

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 представлена 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*

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 на контрактной основе.

Обращаем ваше внимание на то, что документы для прохождения цикла необходимо предоставить не позднее чем за 2–3 недели до его начала!

Отчет о Первом конгрессе по молекулярной аллергологии МАС-2020

1–2 декабря 2020 г. в г. Москва состоялся Первый конгресс по молекулярной аллергологии (Molecular Allergy Congress – МАС-2020) в формате онлайн, организованный Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Конгресс проведен в рамках выполнения постановления № 220 и договора № 14.W03.31.0024 о выделении гранта Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

Насыщенная двухдневная научная программа мероприятия включала научные доклады более 50 ведущих ученых из 8 стран мира: США, Японии, Германии, Великобритании, Тайваня, Швейцарии, Австрии и России. Конгресс был проведен в формате онлайн в трех виртуальных залах и четырнадцати секциях. Четыре пленарных заседания, ряд научных симпозиумов и школ были посвящены актуальным вопросам диагностики, профилактики и лечения аллергических и иммуноопосредованных заболеваний. В течение двух дней в работе конгресса приняли участие более 1700 слушателей, среди которых были врачи разных специальностей: аллергологи-иммунологи, педиатры, терапевты, пульмонологи, врачи клинической и лабораторной диагностики, дерматовенерологи, отоларингологи, а также студенты, аспиранты медицинских вузов и научно-исследовательских учреждений.

Приветственными выступлениями конгресс открыли академик РАН, профессор Рахим Мусаевич Хаитов, академик РАН, профессор Александр Григорьевич Румянцев, академик РАН, профессор Александр Викторович Караулов, член-корреспондент РАН, профессор Муса Рахимович Хаитов и профессор Рудольф Валента. Пленарные заседания «Аллергия и инфекции», «Аллергия и аутоиммунные заболевания. Что нового?», «Клеточные и молекулярные механизмы развития иммуноопосредованных заболеваний. Новые горизонты», «Современная концепция патогенеза аллергических заболеваний» были посвящены актуальным проблемам аллергологии и иммунологии.

Ведущие ученые с мировыми именами представили доклады об инновационных достижениях в области иммунотерапии: профессор М.Р. Хаитов (Россия) доложил результаты разработки новой рекомбинантной вакцины от аллергии на пыльцу березы и перекрестно реагирующие аллергены, профессор Р. Валента (Австрия, Россия) — о разработке уникальной вакцины от COVID-19. Рассматривались различные актуальные вопросы этиологии, механизмы развития и особенности течения аллергических заболеваний. Профессор М. Ротенберг (США) сделал доклад об эозинофильном эзофагите, профессор Н. Пападопулос (Великобритания) — о микробном дисбалансе при бронхиальной астме, профессор Р. Валента (Австрия, Россия) — об аллергии на коровье молоко, профессор Э. фон Мутиус (Германия) — о роли окружающей среды в развитии аллергических заболеваний. Целый ряд докладов был посвящен фундаментальным исследованиям в области



иммунологии и аллергологии: профессор К. Чанг (США) подробно рассмотрел механизмы развития аутоиммунных заболеваний, профессор Ханс-Уве Симон (Швейцария) объяснил роль аутофагии в регуляции эффекторных функций эозинофилов, профессор К. Изухара (Япония) рассказал о новейшем ключевом биомаркере воспаления периостине, профессор Ф.Т. Лиу (Тайвань) раскрыл роль галектинов в развитии аллергического воспаления, профессор Теодор Жардецкий (США) изложил основы механизмов IgE-ингибирующей активности.

Организаторы конгресса не могли не уделить внимания актуальной теме 2020 г. — инфекции COVID-19. На пленарном заседании профессор Р. Валента (Австрия, Россия) сделал блестящий доклад об адаптивном иммунном ответе на SARS-CoV-2 и разработке вакцины; профессор Р. Паванкар (Япония) изложила современные представления об иммунных механизмах COVID-19. Симпозиум «Современные инициативы в иммунологической диагностике инфекционной патологии» объединил актуальные доклады ведущих российских ученых — профессора И.А. Васильевой, профессора И.Г. Козлова, к.б.н. Д.А. Потеряева, профессора А.П. Продеуса по вопросам, посвященным диагностике, патогенезу COVID-19, а также течению коронавирусной инфекции на фоне туберкулеза.

В рамках конгресса также были освещены современные подходы к терапии аллергических заболеваний, в том числе особенности проведения АСИТ. Профессор





П. Матрикарди (Германия) рассказал о важности молекулярной алергодиагностики при проведении АСИТ, профессор М. Шамджи (Великобритания) подробно объяснил механизмы АСИТ, профессор Н.М. Ненашева доложила результаты исследований об эффективности АСИТ при аллергии на клещей домашней пыли, рассказала об особенностях проведения СЛИТ при сезонной аллергии; профессор О.М. Курбачева обосновала персонализированные подходы к проведению АСИТ.

Одному из важнейших направлений терапии аллергических заболеваний – биологической терапии также было уделено много внимания. На симпозиуме «Новое в терапии Т2-опосредованных заболеваний» профессор Н.М. Ненашева (Россия), профессор О.М. Курбачева (Россия), профессор Е.С. Феденко (Россия) обсудили долгосрочную эффективность и безопасность биологической терапии при бронхиальной астме, атопическом дерматите и полипозном риносинусите. Симпозиумы «Современные подходы к терапии аллергических заболеваний», «Новые решения в лечении бронхиальной астмы любой степени тяжести в 2020 г.», «Персонализированная иммунотерапия», «Актуальные вопросы молекулярной алергологии» объединили доклады ведущих российских ученых о современных подходах к диагностике и лечению аллергических заболеваний.

На симпозиуме «Инновационные разработки в терапии аллергических и инфекционных заболеваний» были представлены современные достижения в области лечения аллергических заболеваний: результаты исследования крема на основе фуллерена С60 (к.б.н. В.В. Смирнов, Россия), первый российский генно-инженерный биологический препарат для лечения бронхиальной астмы



(профессор Н.М. Ненашева, Россия), тактика ведения повторных респираторных заболеваний у детей (профессор Т.Г. Федоскова, Россия).

Симпозиум «Проточная цитометрия в клинической иммунологии» с участием ведущих российских иммунологов был посвящен научно-практическим вопросам иммунологической диагностики: докладчики подробно рассмотрели теоретические и практические аспекты методов проточной цитометрии для оценки В-лимфоцитов, натуральных киллеров, базофилов, а также вопросы трактовки иммунограмм и применение иммунологического исследования для оценки эффективности проводимой иммунокорректирующей терапии на клинических примерах.

В рамках работы конференции был проведен конкурс постерных докладов, на котором были представлены более 30 работ. Победителями конкурса стали Елена Андропова с соавт. с докладом «Профили сенсibilизации детей, проживающих в городе Магнитогорске и прилегающих районах», Евгения Халтурина с соавт. с докладом «Перекрестная пищевая аллергия с проявлениями круглогодичного аллергического ринита и кожного аллергического синдрома с истинной сенсibilизацией к



аллергокомпоненту – белку PR-10» и Екатерина Бурюгина с соавт. с докладом «Проточная цитометрия в диагностике аутоиммунной крапивницы».

Несмотря на онлайн-формат мероприятия, все участники конгресса имели возможность непосредственно задавать вопросы и делиться мнением с ведущими учеными с помощью специального чата. Создание удобного онлайн-пространства способствовало непринужденному общению участников и позволило обсудить новейшие исследования в области молекулярной алергологии и иммунологии. Актуальность обсуждаемых тем, высокий уровень научных докладов и активное участие докладчиков и слушателей сделали Конгресс МАС-2020 незабываемым событием в области алергологии и иммунологии.

Научное знание не стоит на месте, и за три года существования мероприятия достигнут огромный прогресс как с точки зрения организации события, так и с точки зрения обсуждаемых тем. В настоящее время наука стремительно развивается, появляются инновационные разработки, которые делают реальным то, что еще недавно считалось невозможным. Регулярное проведение мероприятий такого уровня является необходимым условием развития современной алергологии и иммунологии, и в следующем году состоится Второй конгресс по молекулярной алергологии (МАС-2021).