

**Р  
А  
Ж**

# РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18 • №1 • 2021



**РААКИ**  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ  
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ  
ОИМБ РАН



ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА



[rusalljournal.ru](http://rusalljournal.ru)

# Российский Аллергологический Журнал

Том 18 | Выпуск 1 | 2021

Ежеквартальный рецензируемый  
научно-практический медицинский журнал

## УЧРЕДИТЕЛИ

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

## ИЗДАТЕЛЬ

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

## РЕДАКЦИЯ

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

## ПОДПИСКА

Подписка через интернет:  
www.rusalljournal.ru  
www.akc.ru  
www.pressa-rf.ru

## РЕКЛАМА, РЕПРИНТЫ

Алексей Семёнов  
Тел.: +7 (963) 995 79 90

## ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

## ВАК

- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки)
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (биологические науки)
- 03.03.03 – Иммунология (медицинские науки)

## ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве  
«Фармарус Принт Медиа».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*  
Корректор: *М.Н. Шошина*  
Верстка: *Ф.А. Игнащенко*  
Обложка: *О.В. Куренькова*

Сдано в набор 01.03.2021.

Подписано в печать 30.03.2021.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 6375. Усл. печ. л. 12,5. Уч.-изд. л. 10,3769.

Тираж 5000 экз. Заказ № 305

## Журнал зарегистрирован

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

© ООО «Фармарус Принт Медиа», 2021

## Главный редактор

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

## Почетный председатель редакционной коллегии

Хаитов Рахим Мусаевич, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1829-0424

## Заместитель главного редактора

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6545-6170

## Научные редакторы

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

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

## Редакционная коллегия

Agache Ioana Octavia, д.м.н., проф. (Брашов, Румыния); ORCID: 0000-0001-7994-364X  
Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., проф. (Саратов, Россия); ORCID: 0000-0002-7691-4584  
Бельтоков Евгений Кронидович, д.м.н., проф. (Екатеринбург, Россия); ORCID: 0000-0003-2485-2243  
Гариб Виктория Фирузовна, д.м.н., проф. (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0003-3855-217X  
Гудима Георгий Олегович, д.б.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-2864-6949  
Демко Ирина Владимировна, д.м.н., проф. (Красноярск, Россия); ORCID: 0000-0002-8982-5292  
Edwards Michael Robert, MD, PhD, professor (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-6837-0532  
Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-4609-2591  
Жестков Александр Викторович, д.м.н., проф. (Самара, Россия); ORCID: 0000-0002-3960-830X  
Зайков Сергей Викторович, д.м.н., проф. (Киев, Украина); ORCID: 0000-0002-9276-0490  
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4200-4598  
Испаева Жанат Бахитовна, д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан); ORCID: 0000-0003-3640-9863  
Ищенко Оксана Владимировна, д.м.н., доцент (Витебск, Белоруссия); ORCID: 0000-0001-8755-7482  
Калужин Олег Витальевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3628-2436  
Караулов Александр Викторович, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1930-5424  
Ковзель Елена Федоровна, д.м.н. (Астана, Казахстан); SCOPUS Author ID: 35275267200  
Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-1508-0640  
Латышева Елена Александровна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1606-205X  
Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., проф. (Смоленск, Россия); ORCID: 0000-0002-7806-9484  
Munblit Daniel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-9652-6856  
Muraro Maria Antonella, MD, PhD (Пауда, Италия); SCOPUS Author ID: 35611705000  
Новиков Дмитрий Кузьмич, д.м.н., проф. (Витебск, Белоруссия); ORCID: 0000-0001-7743-3814  
Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-3162-2510  
Пампура Александр Николаевич, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-5039-8473  
Просекова Елена Викторовна, д.м.н., проф. (Владивосток, Россия); ORCID: 0000-0001-6632-9800  
Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-6733-0958  
Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1149-7927  
Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф. (Ростов, Россия); ORCID: 0000-0001-5716-4397  
Скорородкина Олеся Валерьевна, д.м.н., проф. (Казань, Россия); ORCID: 0000-0001-5793-5753  
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф. (Уфа, Россия); ORCID: 0000-0002-9001-1437  
Хаитов Муса Рахимович, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640  
Shamji Mohamed H, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0003-3425-3463  
Valenta Rudolf, д.м.н., проф. (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0001-5944-3365

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

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

# Russian Journal of Allergy

Volume 18 | Issue 1 | 2021

Quarterly peer-review medical academic journal

## FOUNDERS

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

## PUBLISHER

Pharmarus Print Media  
Address: 117246, Moscow, Nauchniy proyezd, 8 bld 7, 3rd floor, office 6  
E-mail: efedks@gmail.com

## EDITORIAL OFFICE

Executive editor Elena A. Philippova  
Email: info@rusalljournal.ru  
Phone: +7 (965) 012 70 72  
Address: 117342, Moscow,  
Profsoyuznaya street, 69 office 1013

## SUBSCRIPTION

www.rusalljournal.ru

## ADVERTICEMENT

Alexey Semenov  
Phone: +7 (963) 995 79 90

## INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

## PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

## AUTHORS GUIDELINES

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

## TYPESET

complete in Pharmarus Print Media  
Copyeditor: *M.N. Shoshina*  
Proofreader: *M.N. Shoshina*  
Layout editor: *Ph.A. Ignashchenko*  
Cover: *O.V. Kurenkova*

## Editor-in-Chief

Natalia Ilina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-3556-969X

## Honorary Chairman of the Editorial Board

Rakhim M. Khaitov, MD, Dr. Sci (Med), Professor,  
Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1829-0424

## Deputy Editor-in-Chief

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6545-6170

## Science Editors

Igor' S. Gushchin, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-4465-6509

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3250-0694

## Editorial Board

Ioana O. Agache, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Brashov, Romania) ORCID: 0000-0001-7994-364X  
Natalia G. Astafëva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Saratov, Russia) ORCID: 0000-0002-7691-4584  
Evgeniy K. Belyukov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2485-2243  
Viktoriya F. Garib, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vienna, Austria) ORCID: 0000-0003-3855-217X  
Georgiy O. Gudima, MD, Dr. Sci (Biol), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2864-6949  
Irina V. Demko, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0001-8982-5292  
Michael Robert Edwards, MD, PhD, Professor (London, UK) ORCID: 0000-0001-6837-0532  
Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4609-2591  
Aleksandr V. Zhestkov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Samara, Russia) ORCID: 0000-0002-3960-830X  
Sergey V. Zaykov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Kiev, Ukraine) ORCID: 0000-0002-9276-0490  
Irina N. Zakharova, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4200-4598  
Zhanat B. Ispayeva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Almaty, Kazakhstan) ORCID: 0000-0002-1606-205X  
Oksana V. Ishchenko, MD, Dr. Sci (Med), assist. prof. (Vitebsk, Belorussia) ORCID: 0000-0001-8755-7482  
Oleg V. Kaluzhin, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-3628-2436  
Aleksandr V. Karaulov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1930-5424  
Elena F. Kovzel, MD, Dr. Sci (Med) (Astana, Kazakhstan) SCOPUS Author ID: 35275267200  
Tatyana V. Latysheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1508-0640  
Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1606-205X  
Raisa Y. Meshkova, MD, Dr. Sci (Med) (Smolensk, Russia) ORCID: 0000-0002-7806-9484  
Munblit Daniel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (London, UK) ORCID: 0000-0001-9652-6856  
Maria Antonella Muraro, MD, PhD (Pauda, Italy) SCOPUS Author ID: 35611705000  
Dmitriy K. Novikov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vitebsk, Belorussia) ORCID: 0000-0001-7743-3814  
Natalya M. Nenasheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3162-2510  
Aleksandr N. Pampura, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5039-8473  
Elena V. Prosekova, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vladivostok, Russia) ORCID: 0000-0001-6632-9800  
Olga Y. Rebrova, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6733-0958  
Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1149-7927  
Lyudmila P. Sizyakina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Rostov, Russia) ORCID: 0000-0001-5716-4397  
Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0001-5793-5753  
Rezeda M. Fayzullina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Ufa, Russia) ORCID: 0000-0002-9001-1437  
Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4961-9640  
Mohamed H Shamji, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (London, UK) ORCID: 0000-0003-3425-3463  
Rudolf Valenta, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vienna, Austria) ORCID: 0000-0001-5944-3365

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

# Содержание

---

• <b>Редакционная статья</b> .....	5
• <b>Оригинальные исследования</b>	
<i>Е.К. Бельтюков, В.А. Шелякин, В.В. Наумова, А.В. Виноградов, О.Г. Смоленская.</i> Организация иммунобиологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы в Свердловской области.....	6
• <b>Обзоры</b>	
<i>М.Е. Дынева, Г.Э. Аминова, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина.</i> Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита.....	18
<i>С.В. Царёв.</i> Эозинофильная пневмония в аллергологической практике.....	32
<i>Н.Г. Астафьева.</i> Развитие концепции экспосома в оценке взаимодействия между внутренней и внешней средой при аллергии.....	41
• <b>В помощь практикующему врачу</b>	
<i>Н.Г. Астафьева, А.Ж. Баялиева, И.Б. Заболотских, Н.И. Ильина, А.В. Куликов, Т.В. Латышева, К.М. Лебединский, Т.С. Мусаева, Т.Н. Мясникова, А.Н. Пампура, Р.С. Фассахов, Л.Г. Хлудова, Е.М. Шифман.</i> Анафилактический шок. Клинические рекомендации.....	56
• <b>Клинические случаи</b>	
<i>М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова.</i> Клинико-иммунологические особенности сенсibilизации к тропомиозинам.....	73
• <b>Письма в редакцию</b>	
<i>Н.И. Ильина, И.В. Данилычева, И.В. Дорофеева, О.Г. Елисютина, О.М. Курбачева, Е.А. Латышева, Л.С. Литвин, И.А. Манто, Е.В. Назарова, К.С. Павлова, А.С. Примак, Е.С. Феденко, Р.В. Шубелко.</i> Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт UCARE-центров — практическим врачам.....	79

# Contents

---

• <b>Editorial</b> .....	5
• <b>Original studies</b>	
<i>E.K. Beltyukov, V.A. Shelyakin, V.V. Naumova, A.V. Vinogradov, O.G. Smolenskaya.</i> Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region.....	6
• <b>Reviews</b>	
<i>M.E. Dyneva, G.E. Aminova, O.M. Kurbacheva, N.I. Il'ina.</i> Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps .....	18
<i>S.V. Tsarev.</i> Eosinophilic pneumonia in allergological practice.....	32
<i>N.G. Astafyeva.</i> Development of the concept of exosome in assessing the interaction between the internal and external environment in allergy .....	41
• <b>For practitioners</b>	
<i>N.G. Astafyeva, A.Zh. Bayalieva, I.B. Zabolotskikh, N.I. Ilyina, A.V. Kulikov, T.V. Latysheva, K.M. Lebedinskii, T.S. Musaeva, T.N. Myasnikova, A.N. Pampura, R.S. Fassakhov, L.G. Khludova, E.M. Shifman.</i> Anaphylactic shock. Clinical guidelines .....	56
• <b>Case reports</b>	
<i>M.A. Mokronosova, T.M. Zheltikova.</i> Clinical and immunological characteristics of sensitization to tropomyosins.....	73
• <b>Letters to the Editor</b>	
<i>N.I. Ilyina, I.V. Danilycheva, I.V. Dorofeeva, O.G. Elisyutina, O.M. Kurbacheva, E.A. Latysheva, L.S. Litvin, I.A. Manto, E.V. Nazarova, K.S. Pavlova, A.S. Primak, E.S. Fedenko, R.V. Shchubelko.</i> Chronic urticaria in theory and practice. Experience of UCARE-centers for clinicians.....	79

*Уважаемые авторы, дорогие читатели!*

Редколлегия «Российского аллергологического журнала» и Президиум РААКИ от всей души поздравляют вас с новым научным годом!

Несмотря на пандемию коронавируса и связанную с нею эпидемиологическую обстановку, РААКИ и «Российский аллергологический журнал» ни на минуту не прекращали свою работу, адаптируя её к новым условиям жизни.

Онлайн-формат мероприятий лишает привычного общения, но позволяет увеличить охват аудитории. Так, в 2020 году 16-й Международный междисциплинарный конгресс собрал рекордное количество участников. Благодаря вам блестяще прошёл и Первый конгресс по молекулярной аллергологии (МАС-2020). Онлайн-формат мероприятий позволил нам установить новые профессиональные контакты не только среди коллег аллергологов и клинических иммунологов, но и среди врачей смежных специальностей, что привело к увеличению числа членов РААКИ, подписчиков и авторов журнала.

Мы подготовили насыщенную научную программу и на 2021 год. Помимо региональных мероприятий, которые проходят пока в онлайн-режиме, мы приглашаем вас принять участие в двух ключевых событиях РААКИ — 17-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и Втором конгрессе по молекулярной аллергологии (МАС-2021). Надеемся, что оба мероприятия будут доступны в гибридном режиме, и желающие смогут в очной форме посетить научные симпозиумы. Тем не менее, по-прежнему остаётся возможность участвовать в конгрессах, не покидая рабочего места. Для членов РААКИ все симпозиумы доступны в записи в течение года, и вы сможете ознакомиться с научным материалом в удобное для вас время.

Важным событием 2020 года стало также обновление и утверждение Министерством здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендаций по ряду нозологий (аллергический ринит, анафилактический шок, наследственный ангиоотёк), которые были разработаны экспертами РААКИ в содружестве с другими профессиональными некоммерческими ассоциациями. С текстом утверждённых клинических рекомендаций можно ознакомиться в рубрикате Минздрава России; кроме того, они доступны на сайте РААКИ (raaki.ru) и на страницах «Российского аллергологического журнала» (<https://rusalljournal.ru>). В 2021 году мы планируем продолжить работу над обновлением клинических рекомендаций по другим нозологическим формам и приглашаем вас принять участие в обсуждении.

Своё активное развитие продолжает и сам журнал. Наш сайт стал более современным и интерактивным, мы расширили редакционную коллегия журнала и тщательно отбираем статьи, чтобы сохранить на высоком уровне интерес читателей и импакт-фактор издания.

На страницах журнала традиционно находят отражение последние научные события, уникальные клинические случаи, результаты последних клинических исследований и метаанализов, а также данные фундаментальных исследований по аллергологии и иммунологии.

Мы очень рады, что число наших авторов и читателей неуклонно растёт, и приглашаем вас к дальнейшему сотрудничеству!

*Главный редактор журнала «Российский аллергологический журнал»*

*профессор Н.И. Ильина*

*Генеральный секретарь РААКИ д-р мед. наук*

*Е.А. Латышева*

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>

## Организация иммунобиологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы в Свердловской области

© Е.К. Бельтюков<sup>1</sup>, В.А. Шелякин<sup>2</sup>, В.В. Наумова<sup>1</sup>, А.В. Виноградов<sup>3</sup>, О.Г. Смоленская<sup>1</sup><sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация<sup>2</sup> Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация<sup>3</sup> Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ.

**ОБОСНОВАНИЕ.** Применение генно-инженерных биофармацевтических препаратов (ГИБП) при тяжёлой бронхиальной астме (ТБА) ассоциировано с проблемой обеспечения доступности таргетной терапии, что может быть решено в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования в условиях дневного/круглосуточного стационара.

**ЦЕЛЬ** — разработка и реализация программы внедрения иммунобиологической терапии (ИБТ) ТБА на территории Свердловской области (СО).

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В 2018 г. в СО была разработана программа внедрения ИБТ ТБА на основе нормативной базы для обеспечения больных дорогостоящими лекарственными препаратами в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования, включающая исследование распространённости ТБА в СО; обучение врачей диагностике ТБА в СО; организацию доступной ИБТ для больных ТБА; создание и ведение в СО регистра больных ТБА; отбор пациентов на ИБТ и ведение больных ТБА в соответствии с клиническими рекомендациями.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Атопический фенотип ТБА выявлен в 5%, эозинофильный — в 2,3% случаев БА ( $n=216$ ). Проведено обучение врачей диагностике ТБА в СО. Были изданы приказы Министерства здравоохранения (МЗ) СО, регламентирующие порядок направления больных ТБА на ИБТ, перечень муниципальных образований, закреплённых за медицинскими организациями, в которых может проводиться ИБТ в условиях дневного/круглосуточного стационара; утверждена форма областного регистра больных ТБА, нуждающихся в применении ГИБП; произведена разгруппировка клинико-статистических групп в дневные стационары в зависимости от международного непатентованного названия и дозы ГИБП; отбор пациентов с ТБА на ИБТ с включением в областной регистр проводится в соответствии с клиническими рекомендациями. Иницирующая терапия ГИБП проводится в условиях круглосуточного стационара, затем больных переводят на лечение в дневной стационар по разгруппированным клинико-статистическим группам, что даёт существенную экономию средств ОМС.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Внедрение иммунобиологической терапии ТБА в Свердловской области проводится в рамках разработанной программы и базируется на регламентирующих документах МЗ и Территориального фонда обязательного медицинского страхования СО. Принцип децентрализации приближает высокотехнологичные виды медицинской помощи к пациентам и позволяет оказывать плановую медицинскую помощь по профилю «аллергология и иммунология» в условиях ограничений, обусловленных пандемией COVID-19.

**Ключевые слова:** тяжёлая бронхиальная астма; генно-инженерные биофармацевтические препараты; организация иммунобиологической терапии; фенотипы, эозинофильная бронхиальная астма, атопическая бронхиальная астма

**Для цитирования:** Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В., Виноградов А.В., Смоленская О.Г. Организация иммунобиологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы в Свердловской области // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 6–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>

## Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region

© Е.К. Beltyukov<sup>1</sup>, V.A. Shelyakin<sup>2</sup>, V.V. Naumova<sup>1</sup>, A.V. Vinogradov<sup>3</sup>, O.G. Smolenskaya<sup>1</sup><sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation<sup>2</sup> Territorial Compulsory Health Insurance Fund of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russian Federation<sup>3</sup> Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russian Federation

**ABSTRACT.**

**BACKGROUND:** Biologicals use in severe asthma (SA) is associated with targeted therapy (TT) availability problem. Ensuring the availability of biologicals can be resolved within the territorial compulsory medical insurance program (TCMIP) in day-stay or round-the-clock hospital.

**AIMS:** This study aimed to develop and implement a program for immunobiological therapy (IBT) introduction for SA in Sverdlovsk Region (SR).

**MATERIALS AND METHODS:** Program for introduction of IBT for SA was developed in SR in 2018 to provide patients with expensive biologicals within the TCMIP. Program includes the following: SA prevalence study in SR; practitioners training in differential diagnosis of SA; organization of affordable therapy for patients with SA; registration of patients with SA creation and maintenance; and selection and management of patients with SA in accordance with federal clinical guidelines.

**RESULTS:** Atopic phenotype in SA was detected in 5%, eosinophilic — in 2.3% of all analyzed cases of asthma ( $n=216$ ). Practitioners of SR were trained in differential diagnosis of SA. Orders of the Ministry of Health of SR were issued as follows: regulating the procedure for referring patients with SA to IBT, with a list of municipal medical organizations providing IBT in a day-stay or round-the-clock hospital; approving regional registration form of patients with SA requiring biologicals use; ungrouping of clinical and statistical groups of day-stay hospital was depending on INN and dosage of biologicals; and selecting patients with SA for TT and including them in the regional register. Initiating of TT in round-the-clock hospital and continuation therapy in day-stay hospital provides a significant savings in compulsory medical insurance funds.

**CONCLUSIONS:** IBT introduction for SA in SR is carried out within the framework of the developed program. Principle of decentralization brings highly specialized types of medical care closer to patients making it possible to provide routine medical care in “allergology-immunology” profile in the context of restrictions caused by coronavirus disease 2019 pandemic.

**Keywords:** Severe asthma; biologicals; organization of immunobiological therapy; phenotypes; eosinophilic bronchial asthma; atopic bronchial asthma

**For citation:** Beltyukov EK, Shelyakin VA, Naumova VV, Vinogradov AV, Smolenskaya OG. Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):6–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>

Статья поступила 16.01.2021  
Received: 16.01.2021

Принята к печати 18.02.2021  
Accepted: 18.02.2021

Опубликована 12.03.2021  
Published: 12.03.2021

**Список сокращений:**

ГИБП — генно-инженерные биофармацевтические препараты  
ИБТ — иммунобиологическая терапия  
КСГ — клиничко-статистическая группа  
МЗ — Министерство здравоохранения  
МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятый пересмотр  
МНН — международное непатентованное наименование  
МО — медицинская организация  
ОМС — программа обязательного медицинского страхования

ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду  
РФ — Российская Федерация  
СНИЛС — страховой номер индивидуального лицевого счета гражданина в системе обязательного пенсионного страхования  
СО — Свердловская область  
ТБА — тяжёлая бронхиальная астма  
ТФОМС — Территориальный фонд обязательного медицинского страхования

**Обоснование**

Тяжёлая бронхиальная астма (ТБА) является серьёзной проблемой для здравоохранения, что связано со значительными затратами на ведение этих пациентов. В соответствии с определением Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global

Initiative for Asthma, GINA), к ТБА относится астма, требующая для контроля симптомов и обострений объём терапии 4–5-й ступени, или контроль над которой утрачивается при попытке снизить объём лечения, или которая остаётся неконтролируемой, несмотря на приверженность терапии и лечение со-



путствующих заболеваний. Большинство пациентов с ТБА имеют Т2-эндотип заболевания, при котором возможно применение высокоэффективных генно-инженерных биофармацевтических препаратов (ГИБП). Однако Т2-эндотип характеризуется аллергическим и неаллергическим фенотипами, что требует фенотипирования и дифференцированного подхода к выбору ГИБП для иммунобиологической терапии (ИБТ) [1]. Для аллергического фенотипа характерны ранний дебют астмы; симптомы, связанные с экспозицией аллергенов; подтверждённая сенсibilизация (лабораторное определение аллергенспецифических IgE и/или положительные кожные тесты) к одному или нескольким аллергенам; сопутствующие аллергические заболевания [2, 3]. При аллергической астме ключевым звеном патогенеза, запускающим аллергический ответ, является иммуноглобулин E (IgE) и его взаимодействие с аллергеном на тучной клетке, а эозинофилия — это следствие, связанное с поздней фазой аллергического ответа [1, 3–5].

Применение ГИБП при ТБА в настоящее время ассоциировано с проблемой обеспечения доступности таргетной терапии, что может быть решено в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования (ОМС) в условиях дневного/круглосуточного стационара по клинико-статистическим группам st36.003 и ds36.004 — «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов», аналогично другим дорогостоящим технологиям лекарственной терапии, например, обеспечению препаратами внутривенного иммуноглобулина пациентов с первичными иммунодефицитами [6].

В связи с этим важным является рациональная организация ИБТ для больных ТБА в каждом регионе, имеющем свои территориальные, экономические, культурные и другие особенности.

**Цель** — разработка и реализация программы внедрения иммунобиологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы на территории Свердловской области.

## Материал и методы

### *Дизайн исследования*

Разработка системы организации таргетной терапии ТБА по результатам ретроспективного исследования.

### *Критерии соответствия*

Исследование распространённости ТБА проводилось в 2018 г. врачом аллергологом-иммунологом по данным историй болезни амбулаторных пациентов старше 18 лет в одном из районов Екатеринбурга (общая численность населения района 147 965 человек). Всего в районе зарегистрировано 332 паци-

ента с бронхиальной астмой. Проведён анализ 216 амбулаторных историй болезни пациентов, находившихся под регулярным динамическим наблюдением. Определялся половой и возрастной состав пациентов. Степень тяжести определялась по объёму терапии. Уровень контроля и атопический фенотип определялись по данным анамнеза и установленным диагнозам на амбулаторном этапе. Эозинофильный фенотип бронхиальной астмы определяли при количестве эозинофилов более 300 кл/мкл в общем анализе крови за последние 12 мес. Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Microsoft Excel [7].

### *Методы регистрации исходов*

Базовыми документами, на основании которых разрабатывалась система организации таргетной терапии ТБА, являлись Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) от 24.01.2014 № 64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология»<sup>1</sup> и Приказ МЗ СО от 18.03.2020 № 398-п и ТФОМС СО от 18.03.2020 № 113 «О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области и Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области от 23.01.2015 № 73-п/17 «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов»<sup>2</sup>.

Обучение практических врачей дифференциальной диагностике ТБА (научно-образовательные мероприятия) с последующим отбором пациентов на ИБТ проводилось с 2019 г. в управленческих округах Свердловской области — Северном, Восточном, Горнозаводском, Западном и Южном, а также в муниципальном образовании «город Екатеринбург».

В комплексной оценке фенотипа ТБА использовали скрининг-тест Phadiatop (Фадиаатоп) — реакция иммунофлюоресценции на трёхмерной пористой твёрдой фазе (ImmunoCAP), в ходе которой измеряются аллергенспецифические IgE к наиболее распространённым ингаляционным (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые) аллергенам; определяли уровень эозинофилов в крови (кл/мкл).

Эффективность ИБТ оценивали по уровню контроля над астмой (Asthma Control Test, АСТ-тест), объёму форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), потребности в глюкокортикоидной

<sup>1</sup> Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/429009285>. Дата обращения 15.01.2021.

<sup>2</sup> Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561785169>. Дата обращения 15.01.2021.

терапии, числу обострений астмы за прошедший период.

#### *Статистический анализ*

Для описания показателей использована средняя величина (M) и стандартное отклонение ( $\pm$ SD) при нормальном распределении выборки, медиана (Me) и межквартильный размах (Q1–Q3) при ненормальном распределении. Нормальность распределения определяли в каждой группе для каждого показателя. Для соблюдения единообразия представления данных при описании одного показателя в разных группах при наличии нормального и ненормального распределения в группах предпочтение отдавали непараметрическим методам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Jamovi (версия 1.2).

#### **Результаты и обсуждение**

При анализе амбулаторных карт ( $n=216$ ) пациентов с бронхиальной астмой выявлено преобладание женщин ( $n=163$ ) над мужчинами в 3 раза, превалирование тяжёлого течения бронхиальной астмы в 58,3% ( $n=126$ ) и атопического фенотипа в 57,9% ( $n=125$ ) случаев. В структуре зарегистрированных по обращаемости больных астмой тяжёлая неконтролируемая форма составила 10,2%. Каждый второй пациент с тяжёлой неконтролируемой астмой имел атопический фенотип, что составило 5% от числа всех проанализированных случаев бронхиальной астмы; каждый четвёртый больной из данной группы имел эозинофильный фенотип (2,3%) [7].

В 2014 г. в Российской Федерации (РФ) был зарегистрирован первый генно-инженерный биофармацевтический препарат для лечения ТБА — омализумаб.

В 2015 г. в Свердловской области (СО) с целью обеспечения оказания бесплатной медицинской помощи в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования пациентам с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов, был издан Приказ Министерства здравоохранения СО и Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) СО от 23.01.2015 № 73-п «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов», в рамках которого появилась возможность обеспечивать ГИБП пациентов с тяжёлой аллергической бронхиальной астмой.

Через пять лет в РФ стали регистрироваться другие ГИБП (меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб, бенрализумаб), что расширяло возможности лечения тяжёлой неаллергической астмы.

В 2018 г. с целью повышения эффективности медицинской помощи пациентам с ТБА была разработана программа по внедрению иммунобиологической терапии ТБА, включающая:

- 1) исследование распространённости ТБА на территории Свердловской области;
- 2) обучение практических врачей дифференциальной диагностики ТБА в управленческих округах Свердловской области;
- 3) организация таргетной терапии ТБА с учётом максимальной доступности для пациентов;
- 4) создание и ведение в Свердловской области регистра больных ТБА для планирования и мониторинга эффективности ИБТ;
- 5) отбор пациентов на таргетную терапию на основе эндофенотипирования заболевания и ведение больных ТБА в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями.

В 2019 г. в соответствии с разработанной программой внедрения иммунобиологической терапии ТБА было издано Письмо МЗ СО от 18.06.2019 № 03-01-82/6992 «О порядке направления пациентов с тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой на лечение генно-инженерными биологическими препаратами», согласно которому больных ТБА для решения вопроса о назначении таргетной терапии необходимо направлять на консультацию к главному внештатному специалисту аллерголог-иммунологу МЗ СО.

На консультацию направляются пациенты, соответствующие критериям неконтролируемой тяжёлой астмы (4–5-й ступени терапии), имеющие результаты следующих исследований, сроком давности не более 3 мес:

- 1) клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- 2) анализ крови на общий IgE;
- 3) спирография с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола);
- 4) флюорография органов грудной клетки;
- 5) анализ кала на яйца гельминтов.

Кроме этого, пациенты должны иметь при себе паспорт, страховой полис, СНИЛС, все используемые ингаляторы, краткую выписку с клиническим диагнозом, в том числе со всеми сопутствующими заболеваниями, указанием объёма проводимой терапии и контактного телефона лечащего врача. В результате консультирования пациентов и обсуждения с лечащими врачами в рамках консилиума определяются степень тяжести, уровень контроля и фенотип бронхиальной астмы. На основании клинических рекомендаций [8–10] выбирают ГИБП, и пациенты информируются о возможности проведения ИБТ. При получении согласия больного на таргетную терапию главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ СО вносит пациента в регистр больных ТБА № 23.1 (приложение № 2 к Приказу МЗ СО

и ТФОМС СО от 23 января 2015 г. № 73-п/17; см. Дополнительная информация), который отправляется в МЗ СО и ТФОМС СО для оплаты случаев оказания медицинской помощи; информирует главного врача медицинской организации по месту жительства больного о внесении пациента в регистр № 23.1 и необходимости инициации ИБТ по соответствующей клинико-статистической группе. Главный врач медицинской организации выполняет закупку ГИБП, и пациента приглашают на таргетную терапию.

В Приказе МЗ СО от 28.08.2019 № 1670-п «О внесении изменений в Приказ от 24.01.2014 № 64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология»»<sup>3</sup> был определён перечень муниципальных образований, закреплённых за медицинскими организациями, для оказания специализированной медицинской помощи больным по профилю «аллергология и иммунология», в том числе для лечения ГИБП в условиях дневного/круглосуточного стационара; утверждена форма областного регистра больных ТБА, нуждающихся в применении ГИБП (приложение № 6 к Приказу МЗ СО от 28.08.2020 № 1670-п; см. Приложение), для планирования и мониторинга эффективности ИБТ. Данный регистр больных ТБА включает краткие данные анамнеза заболевания, аллергологического и инструментального исследований, клинический диагноз с указанием фенотипа, степени тяжести, уровня контроля бронхиальной астмы, сопутствующих заболеваний, план ведения пациента (ИБТ в дневном/круглосуточном стационаре или режим ожидания ИБТ) и оценку эффективности лечения (функция дыхания и уровень контроля астмы). С учётом рекомендаций Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI; 2020) данный регистр больных ТБА для оценки эффективности биологической терапии целесообразно расширить, включив тяжёлые обострения астмы, качество жизни и безопасность ИБТ [8].

С целью повышения качества и доступности медицинской помощи пациентам Свердловской области с ТБА, нуждающимся в применении иммунологических препаратов, ТФОМС СО с января 2020 г. произвёл разгруппировку клинико-статистических групп дневного стационара для ГИБП, применяемых в рамках таргетной терапии ТБА, в соответствии с международным непатентованным наименованием (МНН) и дозами препаратов, что явилось ключевым фактором в обеспечении доступности дорогостоящих препаратов для пациентов с ТБА, в том числе в отдалённых районах Свердловской области (табл. 1).

Согласно Приказу МЗ СО и ТФОМС СО от 18.03.2020 № 398-п/113<sup>4</sup> были определены медицин-

ские организации, имеющие право проводить ИБТ, и ответственным за формирование и ведение регистра больных ТБА № 23.1 был определён главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ СО, который ежеквартально должен подавать в МЗ СО и ТФОМС СО электронный регистр больных ТБА № 23.1 (для оплаты случаев оказания медицинской помощи), включающий данные пациента (ФИО, СНИЛС, страховой полис), код МКБ-10 (J45.0, J45.1, J45.8), МНН ГИБП, дозу и кратность введения препарата, наименование медицинской организации (приложение № 2 к Приказу МЗ СО и ТФОМС СО от 23 января 2015 № 73-п/17; см. Дополнительная информация).

Таргетная терапия ТБА была внедрена в межмуниципальных медицинских центрах управленческих округов Свердловской области и в Екатеринбурге, где врачи аллергологи-иммунологи и/или пульмонологи в своём округе контролируют эффективность, переносимость и нежелательные явления на ГИБП у пациентов с ТБА, а также представляют новых больных ТБА, кандидатов на ИБТ, ответственному за формирование и ведение регистра ТБА — главному внештатному специалисту аллергологу-иммунологу МЗ СО (табл. 2). Такая система децентрализации ИБТ продемонстрировала свою жизнеспособность и эффективность в условиях пандемии COVID-19, когда пациенты продолжали получать ИБТ по месту жительства, несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию, при этом не было необходимости выезжать в региональный центр для проведения таргетной терапии.

В рамках программы внедрения ИБТ для практических врачей амбулаторного звена было прочитано 11 лекций и проконсультировано 157 пациентов, направленных врачами терапевтами, аллергологами-иммунологами и пульмонологам для решения вопроса о назначении ИБТ. Из 157 пациентов у 23 (15%) диагноз бронхиальной астмы не подтверждён; у 15 пациентов установлен диагноз хронической обструктивной болезни лёгких, у 3 — выявлена «сердечная астма» на фоне тяжёлых заболеваний сердечно-сосудистой системы, у 2 — альвеолит, ещё у 2 — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 1 — синдром Чарджа—Стросс.

У 134/157 (85%) пациентов подтверждён диагноз бронхиальной астмы, из них у 52 (39%) установлена тяжёлая бронхиальная астма, подлежащая ИБТ; у 82 (61%) — нетяжёлая или форма, трудная для лечения. Скрининг-тест «Фадиа топ» проведён 87 пациентам, из них у 49 (56%) тест оказался положительным.

<sup>3</sup> Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561508478>. Дата обращения 15.01.2021.

<sup>4</sup> Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561785169>. Дата обращения 15.01.2021.

Таблица 1. Приложение № 13 к Тарифному соглашению по ОМС от 28.12.2019 Перечень клинико-статистических групп, коэффициенты относительной затратоёмкости и тарифы на случай лечения по клинико-статистическим группам в условиях дневного стационара (в ред. Соглашения от 30.01.2020 № 1, ред. Соглашения от 27.02.2020 № 2, ред. Соглашения от 27.03.2020 № 3)

Table 1. Appendix No. 13 to the Tariff Agreement on Compulsory Health Insurance dated 28.12.2019. The list of clinical and statistical groups, the coefficients of the relative cost intensity and tariffs for the case of treatment by clinical and statistical groups in a day-stay hospital (revised by the Agreement of 30.01.2020 N 1, revised by the Agreement of 27.02.2020 N 2, revised by the Agreement of 27.03.2020 N 3)

Название препарата, доза	Код КСГ	Наименование КСГ	Коэффициент относительной затратоёмкости	Тариф, руб.		КСГ, к которым не применяется коэффициент уровня, подуровня оказания медицинской помощи (+)	Оплата по КСГ в размере 80%, 90% или 100% независимо от длительности случая	Комментарии
				с коэффициентом дифференциации - 1,105	с коэффициентом дифференциации - 1,14			
	1	2	3	4	5	6	7	0
Омализумаб 150 мг и 300 мг	ds36.004.5	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 5)	2,86	38 786	40 015	+	100%	
Дупилумаб	ds36.004.6	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 6)	2,87	38 922	40 155	+	100%	вступает в силу с 01.02.2020 (ТС 2)
Реслизумаб	ds36.004.8	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 8)	3,36	45 567	47 010	+	100%	вступает в силу с 01.02.2020 (ТС 2)
Омализумаб 450 мг	ds36.004.12	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 12)	4,26	57 773	59 603	+	100%	вступает в силу с 01.03.2020 (ТС 3)
Меполизумаб	ds36.004.13	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 13)	4,28	58 044	59 882	+	100%	вступает в силу с 01.03.2020 (ТС 3)
Омализумаб 600 мг	ds36.004.16	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 16)	5,67	76 895	79 330	+	100%	
Бенрализумаб	ds36.004.22	Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов (уровень 22)	10,08	136 702	141 031	+	100%	вступает в силу с 01.03.2020 (ТС 3)

**Таблица 2. Медицинские организации и управленческие округа Свердловской области, где проводится иммунобиологическая терапия больным тяжёлой бронхиальной астмой****Table 2. Medical organizations and administrative districts of the Sverdlovsk region, where immunobiological therapy is carried out for patients with severe asthma**

Наименование медицинской организации	Округ
ФГБУЗ ЦМСЧ № 91 ФМБА России, Лесной (аллерголог-иммунолог)	ГО «Город Лесной»
ФГБУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России, Новоуральск (пульмонолог, аллерголог-иммунолог)	Новоуральский ГО
ГАУЗ СО СОБ № 2, Екатеринбург (аллерголог-иммунолог)	Согласно прикрепленному населению
ГАУЗ СО СОКБ № 1, Екатеринбург (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Вне округов
ГАУЗ СО «Ирбитская ЦГБ» (аллерголог-иммунолог)	Восточный округ
ГБУЗ СО «Демидовская ГБ», Нижний Тагил (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Горнозаводской округ
ГБУЗ СО «Красноуфимская РБ» (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Западный округ
ГБУЗ СО «ГБ г. Первоуральск» (пульмонолог)	
ГАУЗ СО «Серовская ГБ» (пульмонолог)	Северный округ
ГАУЗ СО «ГБ г. Каменск-Уральский» (пульмонолог)	Южный округ
МБУ «ЦГКБ № 6» (аллерголог-иммунолог, пульмонолог)	Екатеринбург
ООО «МО «Новая Больница» (пульмонолог, аллерголог-иммунолог)	

Интересно, что у некоторых пациентов с неаллергической астмой (отрицательные аллергологический анамнез и кожные пробы) и с отрицательным тестом «Фадиа топ» отмечались высокие уровни общего IgE (в среднем до 827 МЕ/мл), что свидетельствует о

невозможности использования в качестве маркера аллергии концентрации общего IgE (табл. 3).

Из 52 пациентов с ТБА, подлежащих ИБТ, в регистр в первом полугодии 2020 г. были включены 44 человека (отобранные в IV квартале 2019 г.

**Таблица 3. Характеристика пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в зависимости от применяемых генно-инженерных биофармацевтических препаратов****Table 3. Characteristics of patients with severe asthma depending on the biologicals used**

МНН ГИБП	Число пациентов, n=65	Код МКБ-10	Число пациентов, получающих СГКС, n=25	Phadiatop (норма $\leq 0,35$ кЕдА/л), Ме (Q1–Q3)	Эозинофилы крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)	ОФВ <sub>1</sub> %, М+SD	АСТ, баллы, Ме (Q1–Q3)
Омализумаб	32	J45.0	9	4,45 (1,54–7,15)	388 (175–639)	59,7+18,8	11 (7–13)
Омализумаб	1	J45.8					
Дупилумаб	3	J45.0	4	20,7 (0,14–55,0)	293 (166–570)	61,6+27,7	14 (11–17,5)
Дупилумаб	7	J45.1					
Дупилумаб	1	J45.8					
Меполизумаб	11	J45.1	6	0,2 (0,1–0,6)	630 (383–1110)	58,0+22,4	10 (7–11)
Реслизумаб	4	J45.1	2	0,05 (0,04–0,05)	890 (800–914)	49,7+13,1	13 (12,5–13,5)
Бенрализумаб	6	J45.1	4	0,06 (0,02–0,1) [общий IgE 827 МЕ/мл]	1204 (624–2123)	66,0+20,0	11 (10–11)

Примечание. СГКС — системные глюкокортикоиды, ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду, АСТ — тест уровня контроля над астмой.

Note. SGCS — systemic glucocorticosteroids, FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume for 1 second, ACT — asthma control test.

**Таблица 4. Характеристика пациентов с ТБА, отобранных на иммунобиологическую терапию в Свердловской области****Table 4. Characteristics of patients with severe asthma selected for immunobiological therapy in the Sverdlovsk region**

Код МКБ-10	Число пациентов, n=65	Средний возраст, лет, Me (Q1–Q3)	Phadiatop (норма ≤0,35 кЕдА/л), Me (Q1–Q3)	Эозинофилы крови, кл/мкл, Me (Q1–Q3)	ОФВ <sub>1</sub> , %, M+SD	АСТ, баллы, Me (Q1–Q3)
J45.0	35	46,0 (39,5–55,5)	4,6 (1,6–10,3)	342 (185–621)	61,2+19,1	11 (8–14)
J45.1	28	58,0 (51,0–62,3)	0,1 (0,03–0,3)	809 (434–1093)	57,2+20,7	11 (8–11)
J45.8 (аллергическая и неаллергическая астма)	2	59,5 (52,8–66,3)	2,4 (1,4–3,3)	354 (213–496)	58,8+37,7	10 (6–13)

Примечание. ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду, АСТ — тест уровня контроля над астмой.

Note. FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume for 1 second, АСТ — asthma control test.

и I квартале 2020 г.); во втором полугодии в регистр было включено 8 пациентов, что связано с эпидемическим неблагополучием в регионе по COVID-19, осложнившим набор пациентов в группу таргетной терапии. Таким образом, число больных ТБА, получающих ИБТ в IV квартале 2020 г., достигло 65 человек. Распределение больных ТБА по МНН назначенных ГИБП следующее: 33 пациента — омализумаб, 11 — меполизумаб, 11 — дупилумаб, 6 — бенрализумаб, 4 — реслизумаб (см. табл. 3). При этом у всех пациентов отмечено неконтролируемое течение, у 28% больных имеется зависимость от глюкокортикоидных препаратов. Обращает на себя внимание высокий уровень теста «Фадиа топ» у 3 больных на дупилумабе, что связано с сопутствующим астме тяжёлым атопическим дерматитом с характерным высоким уровнем IgE.

Необходимо отметить, что в группе отобранных на ИБТ пациентов в 55% случаев преобладает аллергический фенотип, что соответствует распределению пациентов по данному фенотипу в популяции больных ТБА [7]. При этом скрининг-тест на аллергию «Фадиа топ» показывает положительный результат у пациентов с атопической бронхиальной астмой (J45.0) и смешанной астмой (аллергическая и неаллергическая астма, J45.8), отрицательный — у больных с неаллергической астмой (J45.1). У пациентов с неаллергической и смешанной астмой уровень эозинофилии значительно выше, а уровень контроля и функции дыхания значительно ниже, чем у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы (табл. 4).

Следует сказать, что инициация ИБТ пациентам с ТБА с целью оценки переносимости и стартовой эффективности таргетной терапии проводится в течение 4–6 мес, в основном в условиях круглосуточного стационара, по клинико-статистической группе st36.003. Затем пациентов переводят на лечение в дневной стационар (клинико-статистическая группа ds36.004) в соответствии с разгруппированными

клинико-статистическими группами для ГИБП, что даёт существенную экономию средств ОМС. Так, например, со II квартала 2020 г. 43% пациентов пролечено в группе st36.003 и 57% — в дневном стационаре (ds36.004); с III квартала 2020 г. уже 77% пациентов пролечено в дневном стационаре и 23% пациентов — в клинико-статистической группе.

Важно отметить, что в связи с пандемией COVID-19 в некоторых медицинских организациях круглосуточные стационары были перепрофилированы в инфекционные, в результате чего пациенты с ТБА получали и продолжают получать ИБТ в дневных стационарах, тогда как в других медицинских организациях сохранилась возможность лечения в клинико-статистических группах, а дневные стационары были закрыты из-за нехватки медицинского персонала. Несомненно, гибкость системы организации медицинской помощи в Свердловской области, оперативная реакция Министерства здравоохранения и ТФОМС СО в условиях меняющейся ситуации позволили обеспечить больных ТБА непрерывным курсом иммунобиологической терапии.

### Заключение

Таким образом, внедрение иммунобиологической терапии ТБА в Свердловской области проводится в рамках разработанной программы и базируется на регламентирующих документах Министерства здравоохранения и ТФОМС Свердловской области, предусматривающих порядок направления пациентов на таргетную терапию, гибкий выбор места её проведения (ГАУЗ СО СОКБ № 1, СОБ № 2; межмуниципальные медицинские центры, медицинская организация, дневной/круглосуточный стационар) и способов оплаты; порядок формирования и ведения регистров пациентов с ТБА.

В организацию иммунобиологической терапии больным ТБА в Свердловской области заложен принцип децентрализации, приближающий высокоспециализированные виды медицинской помощи

к пациентам и позволяющий своевременно и в полном объёме оказывать плановую медицинскую помощь по профилю «аллергология и иммунология» в условиях ограничений, обусловленных пандемией COVID-19.

### Дополнительная информация

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

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

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

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Виноградов А.В. — концепция и дизайн исследования; Бельтюков Е.К., Наумова В.В. — сбор и обработка материала; Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Смоленская О.Г. — статистическая обработка данных; Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Виноградов А.В. — написание текста; Виноградов А.В., Шелякин В.А., Смоленская О.Г. — редактирование.

**Author contribution.** Beltyukov E.K., Shelyakin V.A., Vinogradov A.V. — concept and design of the study; Beltyukov E.K., Naumova V.V. — collection and processing of the material; Naumova V.V., Beltyukov E.K., Smolenskaya O.G. — statistical data processing; Beltyukov E.K., Naumova V.V., Vinogradov A.V. — writing the text; Vinogradov A.V., Shelyakin V.A., Smolenskaya O.G. — editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### ЛИТЕРАТУРА

- Humbert M., Taillé C., Mala L., et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study // *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 51, N 5. P. 1702523. doi: 10.1183/13993003.02523-2017
- Schatz M., Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 645–648. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L., et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
- Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
- Casale T., Luskin A., Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a Prospective Real-World Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;7(1):156–164.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
- Бельтюков Е.К., Виноградов А.В., Тузанкина И.А., Каракина М.Л. Об организации специализированной медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология» // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8, № 3. С. 482–484.
- Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Абдуллаев В.Х. и др. Распространенность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы на Среднем Урале // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 2. С. 67–74. doi: 10.36691/rja1200
- Agache I., Akdis C., Akdis M., et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 1. P. 14–44. doi: 10.1111/all.14425
- Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V 2.0, April 2019. Available from: <http://www.gin-asthma.org>
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа // *Пульмонология*. 2020. Т. 30, № 2. С. 227–244. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244

### REFERENCES

- Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *European Respiratory Journal*. 2018;51(5):1702523. doi: 10.1183/13993003.02523-2017
- Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;2(6):645–648. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
- Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
- Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
- Casale T, Luskin A, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a Prospective Real-World Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;7(1):156–164.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
- Beltyukov EK, Vinogradov AV, Tuzankina IA, Karakina ML. On organization the special healthcare for the adult patients in Sverdlovsk region by profile “allergol-

- ogy and immunology". *Russian Journal of Immunology*. 2014;8(3):482–484. (In Russ).
7. Beltyukov E, Naumova V, Abdullaev V, et al. Prevalence of severe bronchial asthma phenotypes in the Middle Urals. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(2):67–74. (In Russ). doi: 10.36691/rja1200
  8. Agache I, Akdis C, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14–44. doi: 10.1111/all.14425
  9. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V 2.0, April 2019. Available from: <http://www.gin-asthma.org>
  10. Nenasheva N, Kurbacheva O, Avdeev S, et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Russian Pulmonology*. 2020;30(2):227–244. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Наумова Вероника Викторовна**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;  
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Соавторы:

**Бельтюков Евгений Кронидович**,  
д.м.н., доцент;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;  
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

**Шелякин Валерий Александрович**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0972-5449>;  
eLibrary SPIN: 5615-1159; e-mail: shva71@gmail.com

**Виноградов Александр Владимирович**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2033-3422>;  
eLibrary SPIN: 9417-9671; e-mail: a.vinogradov@egov66.ru

**Смоленская Ольга Георгиевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0705-6651>;  
eLibrary SPIN: 5443-9382; e-mail: o.smolenskaya@mail.ru

**AUTHORS INFO**

**Veronika V. Naumova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 3, Repina street, Ekaterinburg, 620028, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;  
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

**Evgeny K. Beltyukov**, MD, Dr. Sci. (Med.),  
Assistant Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;  
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

**Valery A. Shelyakin**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0972-5449>;  
eLibrary SPIN: 5615-1159; e-mail: shva71@gmail.com

**Alexander V. Vinogradov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2033-3422>;  
eLibrary SPIN: 9417-9671; e-mail: a.vinogradov@egov66.ru

**Olga G. Smolenskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0705-6651>;  
eLibrary SPIN: 5443-9382; e-mail: o.smolenskaya@mail.ru

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение № 6 к Приказу Министерства здравоохранения  
Свердловской области от 28.08.2020 № 1670-п**

*Территориальный регистр пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, нуждающихся в применении генно-инженерных биологических препаратов (Свердловская область)*

Фамилия, имя, отчество пациента \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_ Телефон \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Место жительства (по прописке/фактическое) \_\_\_\_\_

Род занятий, профессия \_\_\_\_\_

СНИЛС \_\_\_\_\_ Страховой полис ОМС \_\_\_\_\_

Группа инвалидности \_\_\_\_\_ Дата визита \_\_\_\_\_ Дата следующего визита \_\_\_\_\_

Медицинская организация (МО), в которой наблюдается пациент \_\_\_\_\_

Аллергологический анамнез \_\_\_\_\_

Контакт с аллергенами \_\_\_\_\_



Элиминация аллергенов/триггеров (да/нет, эффект элиминации) \_\_\_\_\_

Курение, в том числе пассивное (количество пачка-лет) \_\_\_\_\_ Дата отказа \_\_\_\_\_

Профессиональная вредность (вид, длительность экспозиции) \_\_\_\_\_

Лекарственная непереносимость \_\_\_\_\_

Регистрация нежелательного явления \_\_\_\_\_

Текущий объём терапии \_\_\_\_\_

Техника ингаляций, приверженность терапии \_\_\_\_\_

ГКС-зависимость (указать поддерживающую дозу, продолжительность приёма) \_\_\_\_\_

Применение моноклональных антител (дата, МНН и продолжительность лечения) \_\_\_\_\_

Аллергенспецифическая иммунотерапия (указать лечебные аллергены, схему АСИТ и эффективность) \_\_\_\_\_

Фадиаатоп \_\_\_\_\_ Общий IgE \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_ Масса тела \_\_\_\_\_

Импуносар (специфические IgE) \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Кожные тесты с аллергенами \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Общий анализ крови \_\_\_\_\_ мочи \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

ЭКГ \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Рентгенография (КТ) ОГК \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Костная денситометрия \_\_\_\_\_

ОФВ<sub>1</sub> \_\_\_\_\_ ФЖЕЛ \_\_\_\_\_ ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ \_\_\_\_\_ БДТ \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

**Клинический диагноз:** фенотип \_\_\_\_\_ степень тяжести \_\_\_\_\_

ступень терапии \_\_\_\_\_ уровень контроля \_\_\_\_\_ сенсibilизация/аллергия \_\_\_\_\_

Код основного диагноза по МКБ-10 \_\_\_\_\_

Сопутствующая профильная патология: аллергический ринит, конъюнктивит, поллиноз, атопический дерматит, хр. риносинусит, полипоз носа и т.п. \_\_\_\_\_

Сопутствующая прочая патология \_\_\_\_\_

**План ведения пациента** \_\_\_\_\_

Технология: дневной стационар, круглосуточный стационар, режим ожидания \_\_\_\_\_

Код КСГ \_\_\_\_\_ МНН генно-инженерного препарата (ГИП) \_\_\_\_\_

Торговое наименование ГИП \_\_\_\_\_

Доза ГИП на один случай, мг \_\_\_\_\_ Дата начала лечения ГИП \_\_\_\_\_

Дата окончания лечения ГИП \_\_\_\_\_

Нежелательное побочное действие ГИП, регистрация \_\_\_\_\_

Медицинская организация (наименование и код), в которой будет проводиться лечение ГИП \_\_\_\_\_

**Эффективность лечения ГИП:** абсолютное число эозинофилов крови и/или мокроты до лечения \_\_\_\_\_

после лечения \_\_\_\_\_

ОФВ<sub>1</sub>: до лечения \_\_\_\_\_ после лечения \_\_\_\_\_

АСТ/АСQ5: до лечения \_\_\_\_\_ после лечения \_\_\_\_\_

Дата включения в регистр \_\_\_\_\_ Дата исключения из регистра \_\_\_\_\_

Комментарии \_\_\_\_\_

**Приложение № 2 к Приказу Министерства здравоохранения Свердловской области и Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области от 23 января 2015 г. № 73-п/17**

**Форма территориального регистра пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов (для тяжёлой бронхиальной астмы, регистр № 23.1)**

N (признак) регистра	Данные пациента						Данные представителя пациента <*>						Код клинико-статистической группы	Наименование лекарственного средства (МНН <***>)	Доза лекарственного средства (на курс <***>), мг	Месяц начала лечения (первого введения ЛП в СЭП) (формат: ММ.ГГГГ)	МО, в котором будет проводиться лечение	Дата включения в регистр (формат: ДД.ММ.ГГГГ)	Дата исключения из регистра (формат: ДД.ММ.ГГГГ)							
	СНИЛС	Документ, подтверждающий факт страхования по ОМС	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения (формат: ДД.ММ.ГГГГ)	Документ, подтверждающий факт страхования по ОМС	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения (формат: ДД.ММ.ГГГГ)	Кол. дней по МКБ-10 (с расширением после точки)														
	Тип <***>	Серия	Номер	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения (формат: ДД.ММ.ГГГГ)	Документ, подтверждающий факт страхования по ОМС	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения (формат: ДД.ММ.ГГГГ)	Код клинико-статистической группы	Наименование лекарственного средства (МНН <***>)	Доза лекарственного средства (на курс <***>), мг	Месяц начала лечения (первого введения ЛП в СЭП) (формат: ММ.ГГГГ)	МО, в котором будет проводиться лечение	Дата включения в регистр (формат: ДД.ММ.ГГГГ)	Дата исключения из регистра (формат: ДД.ММ.ГГГГ)							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
23.1																										

Дата составления/актуализации регистра  
Ф.И.О. и подпись гл. специалиста МЗСО

Примечание:

<\*> при отсутствии документа, подтверждающего факт страхования по программе обязательного медицинского страхования (ОМС) (у детей), вносятся данные документа законного представителя ребёнка;  
 <\*\*\*> 1 — старый полис; 2 — временное свидетельство; 3 — полис нового образца;  
 <\*\*\*\*> у лекарственных средства тобрамицин указывать форму выпуска (раствор/капсулы);  
 <\*\*\*\*\*> для лекарственных препаратов в рамках клинико-статистических групп 22.2, 31.2, 154.3, 147.3, 176.2 (иммуновоспалительные заболевания) введением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа и других иммунобиологических препаратов) курсовая доза приравнена к дозе на месяц;  
 <\*\*\*\*\*> указывается код медицинской организации (МО), представленный на сайте ТФОМС СО (<http://www.tfoms.e-burg.ru/register/registry-mo/>); данные Регистра должны быть предоставлены в ТФОМС в формате файла .xlsx в бумажном и электронном виде.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1408>

## **Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита**

© М.Е. Дынева, Г.Э. Аминова, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

### **АННОТАЦИЯ.**

Воспаление дыхательных путей играет ключевую роль при бронхиальной астме (БА) и полипозном риносинусите (ПРС). При этом воспалительный процесс может варьировать по интенсивности, что отражается на клинической картине заболевания и, что самое важное, на эффективности терапии. На сегодняшний день сохраняются высокий темп роста заболеваемости БА и ПРС, неудовлетворённость эффективностью существующей терапии тяжёлых форм БА, а особенно в сочетании с ПРС, поэтому главной задачей является поиск новых подходов для диагностики и терапии. Разработка биопрепаратов, нацеленных на отдельные и специфические компоненты воспаления, является многообещающим шагом вперёд в достижении контроля тяжёлой и плохо контролируемой БА и рецидивирующего ПРС. Одним из последних моноклональных антител, который показал значительные успехи в терапии БА и ПРС, является дупилумаб. Дупилумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против  $\alpha$ -субъединицы рецептора интерлейкина 4 (ИЛ-4R $\alpha$ ), общей как для рецепторных комплексов ИЛ-4, так и для рецепторов ИЛ-4/ИЛ-13. Тем самым это способствует подавлению сигнализации цитокинов 2-го типа (ИЛ-4 и ИЛ-13), так как сигнальный путь ИЛ-4/ИЛ-13/STAT6 играет решающую роль при Т2-опосредованном воспалении. В настоящее время дупилумаб одобрен для лечения тяжёлой БА и ПРС, поэтому в данной статье обобщены основные сведения о дупилумабе и его эффективности при данных заболеваниях; представлены также результаты клинического наблюдения.

**Ключевые слова:** ИЛ-4; ИЛ-13; бронхиальная астма; полипозный риносинусит; дупилумаб; биологическая терапия

**Для цитирования:** Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 18–31. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1408>

## **Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps**

© М.Е. Dyneva, G.E. Aminova, O.M. Kurbacheva, N.I. Il'ina

National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

### **ABSTRACT.**

Airway inflammation plays a key role in asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). The inflammatory process can vary in intensity thus affecting the clinical picture of the disease and, most importantly, the effectiveness of therapy. Today, there is still a high rate of growth in the incidence of asthma and CRSwNP and dissatisfaction with the effectiveness of existing therapy for severe forms of asthma, especially when asthma is associated with CRSwNP, so the main task is to find new approaches to diagnosis and therapy. The development of biologics is a promising step forward in achieving control of severe and poorly controlled asthma and recurrent CRSwNP that target individual and specific components of inflammation. One of the latest monoclonal antibodies is Dupilumab that has shown significant success in the treatment of asthma and CRSwNP. Dupilumab is a fully human monoclonal antibody directed against the  $\alpha$ -subunit of the IL-4 interleukin receptor (IL-4R $\alpha$ ), common to both IL-4 and IL-4/IL-13 receptor complexes. This contributes to the suppression of type 2 cytokine signaling (IL-4 and IL-13), since the IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway plays a crucial role in type 2-inflammation. Currently, Dupilumab is approved for the treatment of severe asthma and CRSwNP, so this article summarizes the main information about Dupilumab and its effectiveness in these diseases, as well as presents the results of clinical observation.

**Keywords:** IL-4; IL-13; asthma; chronic rhinosinusitis with nasal polyps; dupilumab; biological therapy

**For citation:** Dyneva ME, Aminova GE, Kurbacheva OM, Il'ina NI. Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):18–31. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1408>

Статья поступила 26.11.2020  
Received: 26.11.2020

Принята к печати 01.02.2021  
Accepted: 01.02.2021

Опубликована 18.02.2021  
Published: 18.02.2021

## Введение

В исследованиях начала XX века, посвящённых изучению особенностей патогенеза бронхиальной астмы (БА), описывались данные, которые позволяли говорить о разнообразии механизмов развития болезни [1, 2]. В последующем это привело к выделению не только фенотипов, но и эндотипов БА — Т2-опосредованное эозинофильное воспаление и не-Т2-опосредованное нейтрофильное (неэозинофильное) воспаление, которые имеют различные факторы риска и механизмы воспаления, от чего в свою очередь зависит терапия заболевания [3, 4].

При Т2-опосредованном эозинофильном воспалении ведущие позиции занимают интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13 [5]. Данные цитокины играют важную роль в патогенезе БА, где ИЛ-5 отвечает за дифференцировку, созревание и выживание эозинофилов, а ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в рекрутировании эозинофилов в дыхательных путях (где они способствуют повреждению эпителия), стимуляции бокаловидных клеток дыхательных путей к секреции слизи и синтезу оксида азота. Эти цитокины стимулируют также продукцию иммуноглобулина Е (IgE) [6, 7].

В настоящее время известны многочисленные сопутствующие заболевания, влияющие на механизмы воспалительного процесса и течение БА, одним из которых является полипозный риносинусит (ПРС). Полипозный риносинусит следует рассматривать как фактор риска формирования тяжёлой и плохо контролируемой БА. Поскольку воспаление верхних дыхательных путей поддерживает воспаление нижних дыхательных путей и наоборот [8–10], такие пациенты чаще развивают обострения БА, поэтому им необходима госпитализация для купирования патологического состояния, а лечение требует более длительного времени [10].

По данным различных эпидемиологических исследований, среди пациентов с ПРС астма диагностируется значительно чаще — в 45–76% случаев [11], что обусловлено, в первую очередь, общностью анатомического строения верхних и нижних дыхательных путей, сходными механизмами формирования воспалительной реакции, сложными ринобронхиальными взаимоотношениями, реализующимися

с участием нервной системы. Причины развития ПРС до сих пор окончательно не выяснены, а лечение этого заболевания нельзя назвать в полной мере успешным в связи с частыми рецидивами.

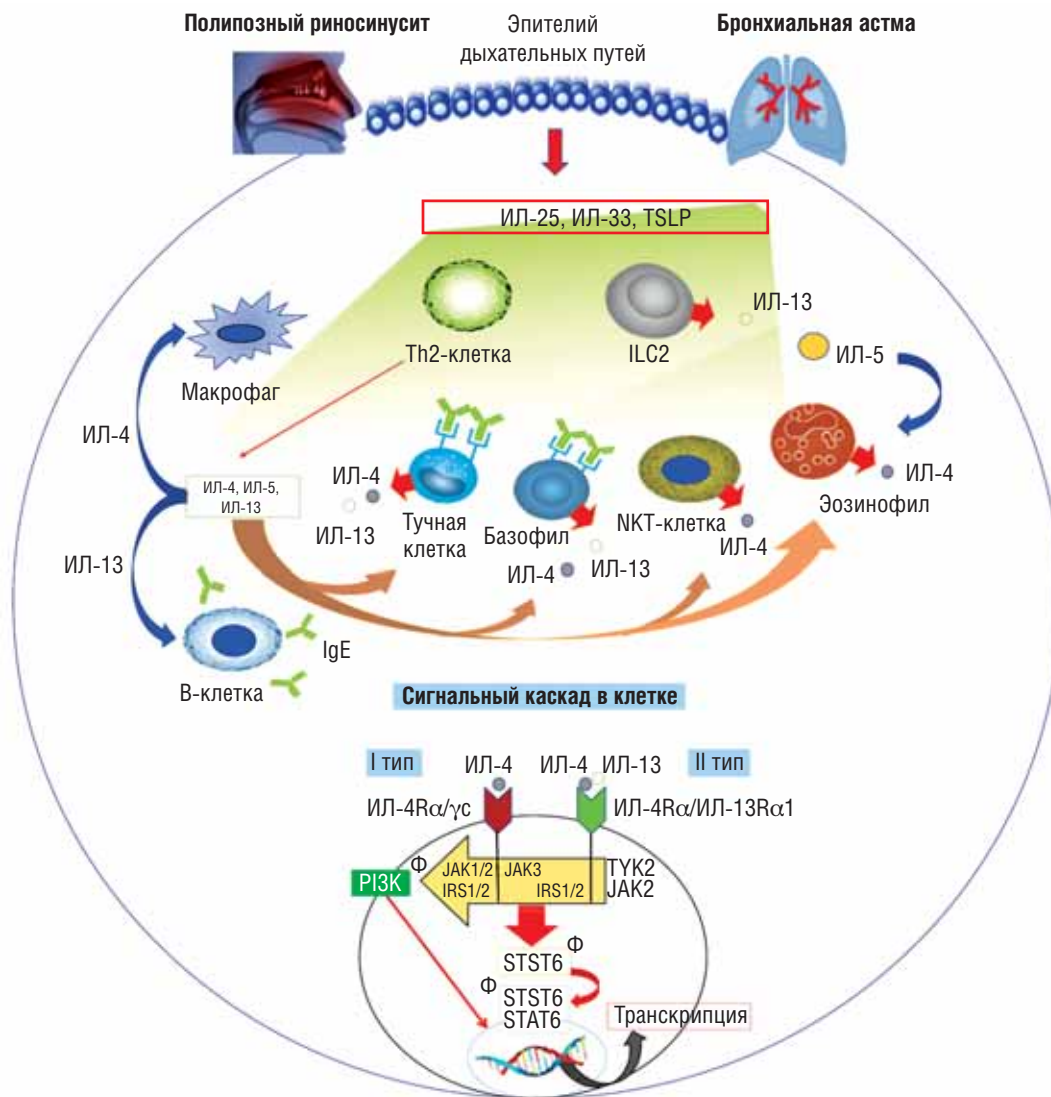
Стоит отметить, что признаки ремоделирования ткани полипов и слизистой оболочки бронхов у пациентов с БА имеют общие черты: повышенное образование коллагена, утолщение базальной мембраны, гипертрофия и гиперплазия подслизистых желёз, метаплазия эпителия [12, 13]. При этом патогенез ПРС в большинстве случаев также характеризуется Т2-опосредованным эозинофильным воспалением, где ИЛ-5 способствует привлечению эозинофилов в верхние дыхательные пути, в то время как ИЛ-4 способствует секреции IgE В-клетками, которые вызывают активацию тучных клеток и базофилов. На последующей стадии макрофаги под действием ИЛ-13 начинают продуцировать фактор XIIIa (фибринстабилизирующий фактор), который участвует в образовании поперечных фибриновых связей в слизистой оболочке носа при формировании полипа [14].

Таким образом, в связи с особенностями патогенеза БА и ПРС, где в воспалительном процессе обоих заболеваний участвуют схожие биомедиаторы, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 находятся в центре внимания разработки биологических препаратов. При этом также необходимо учитывать взаимовлияние БА и ПРС. В связи с этим прорывом в области создания моноклональных антител был дупилумаб, который направленно действует на сигнализацию ИЛ-4 и ИЛ-13.

## ИЛ-4 и ИЛ-13 как биомедиаторы для дупилумаба

Ключевая роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в развитии Т2-опосредованного воспаления обусловлена активацией ими различных типов клеток (Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы, НКТ-клетки, макрофаги и др.) и индукцией секреции IgE, гистамина, эйкозаноидов, лейкотриенов, хемокинов, цитокинов, эотаксина и хемокина, регулируемого тимусом и активацией (thymus and activation regulated chemokine, TARC) [15, 16] (рис. 1).

Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 у пациентов с БА и ПРС снижает



**Рис. 1. Сигнальные пути рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 и их ключевая роль в патогенезе бронхиальной астмы и полипозного риносинусита:** ИЛ-4 и ИЛ-13 секретируются несколькими клетками и наряду с другими Т2-цитокинами, а также при участии ИЛ-33, ИЛ-25 и TSLP могут стимулировать клетки к их дальнейшей секреции. Это способствует поддержанию воспалительного процесса в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей, что объясняет тяжесть течения бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. Клетки ILC2 секретируют, особенно в ответ на ИЛ-33, большое количество ИЛ-13, а также ИЛ-5. ИЛ-4 обладает высоким сродством к ИЛ4Rα, но имеет меньшее сродство к γC и ИЛ-13Rα1. ИЛ-4 может связываться как через рецептор I типа, так и через рецептор II типа. ИЛ-13 исключительно связывается через рецептор II типа, тем самым поверхностная плотность клеток γC и ИЛ-13Rα1 оказывает значительное влияние на комбинацию рецепторов и доминирующий в клетках сигнальный путь.

**Fig. 1. IL4 and IL-13 receptor signaling pathways and their key role in the pathogenesis of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps:** IL4 and IL-13 are secreted from several cellular sources and along with other key T2 cytokines such as IL-33, IL-25 and TSLP can stimulate of cells to their secretion. This leads to maintain the inflammatory process in the upper and lower respiratory tract, which explains the severity of asthma and CRSwNP. ILC2 cells, particularly in response to IL-33 secrete large amount IL-13 as well as IL-5. IL-4 has a very high affinity for IL4-Rα with less affinity for γC and IL-13Rα1. IL-4 can signal through either the type 1 or type 2 receptor. IL-13 signals solely via the type 2 receptor. The cell surface density of γC and IL-13Rα1 thus will have significant influence on which receptor combination and which signalling pathway will dominate in cells.

концентрации многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (exhaled nitric oxide fraction, FeNO) — маркер воспаления в лёгких [17].

ИЛ-4 и ИЛ-13 в основном секретируются CD4+Th2-клетками, при этом ILC2 секретируют преимущественно ИЛ-13, а также в меньших количествах продуцируются тучными клетками, эозинофилами, базофилами, CD8+Т-клетками и естественными киллерными клетками (NKT-клетки) [15, 18, 19]. Данные цитокины вовлечены

во многие аспекты как воспалительных, так и структурных изменений при БА и ПРС. Кроме того, эти цитокины усиливают сократительную способность гладкой мускулатуры бронхов, индуцируют рекрутирование эозинофилов в дыхательных путях, вызывая тем самым синтез эотаксина и повышение регуляции молекул эндотелиальной адгезии, таких как молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа [20–23].

Таким образом, ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую патогенетическую роль при БА и ПРС, поскольку они вызывают ряд воспалительных и структурных изменений, характерных для данных заболеваний дыхательных путей, особенно при их сочетании.

Многочисленные исследования, проводимые во всем мире, изучали эффективность и безопасность нескольких препаратов, нацеленных на ИЛ-13 (лебрикизумаб, тралокинумаб), но они не достигли конечных точек в исследованиях III фазы [24–26]. Изучался также механизм действия ИЛ-4 антагониста (пасколизумаб) [27], гуманизированных моноклональных анти-ИЛ-4 антител и рекомбинантной формы интерлейкина-4, который связывается с ИЛ-4 рецептором альфа-субъединицы и тем самым предотвращает ИЛ-4 и ИЛ-13 сигнализацию (питракинра) [28, 29]. Данные молекулы в дальнейшем не получили возможности перейти на следующий этап исследования, за исключением дупилумаба,

который не только прошел все этапы клинического исследования, но и зарекомендовал себя как безопасное и эффективное лечебное средство.

Дупилумаб кардинальным образом отличается по механизму действия от большинства моноклональных антител (рис. 2), используемых в настоящее время в клинической практике для лечения БА, которые преимущественно нацелены на ИЛ-5 (меполизумаб и реслизумаб), ИЛ-5Rα (бенрализумаб) и IgE (омализумаб). Дупилумаб специфически и с высоким сродством связывается с субъединицей ИЛ-4Rα. Сигнализация ИЛ-4 происходит через рецептор I типа, который включает α-субъединицу рецептора ИЛ-4 и общую γ-цепь (ИЛ-4α/γс), при этом сигнализация ИЛ-4 и ИЛ-13 также может производиться через рецепторный комплекс II типа, содержащий α-субъединицу рецептора ИЛ-4 и α1-субъединицу рецептора ИЛ-13 (ИЛ-4α/ИЛ-13Rα1) [30–32]. Следовательно, дупилумаб ингибирует передачу сигналов через рецепторы как I, так и II типа.

На IIВ и III фазе клинического исследования [33] у взрослых и подростков с умеренной и тяжёлой БА подкожные введения дупилумаба в дозе 200 и 300 мг на срок до 52 нед способствовали снижению концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе [34, 35], общего IgE в сыворотке крови пациентов, TARC, эотаксина-3 и/или периостина [36] в сравнении с плацебо ( $p < 0,001$ ).

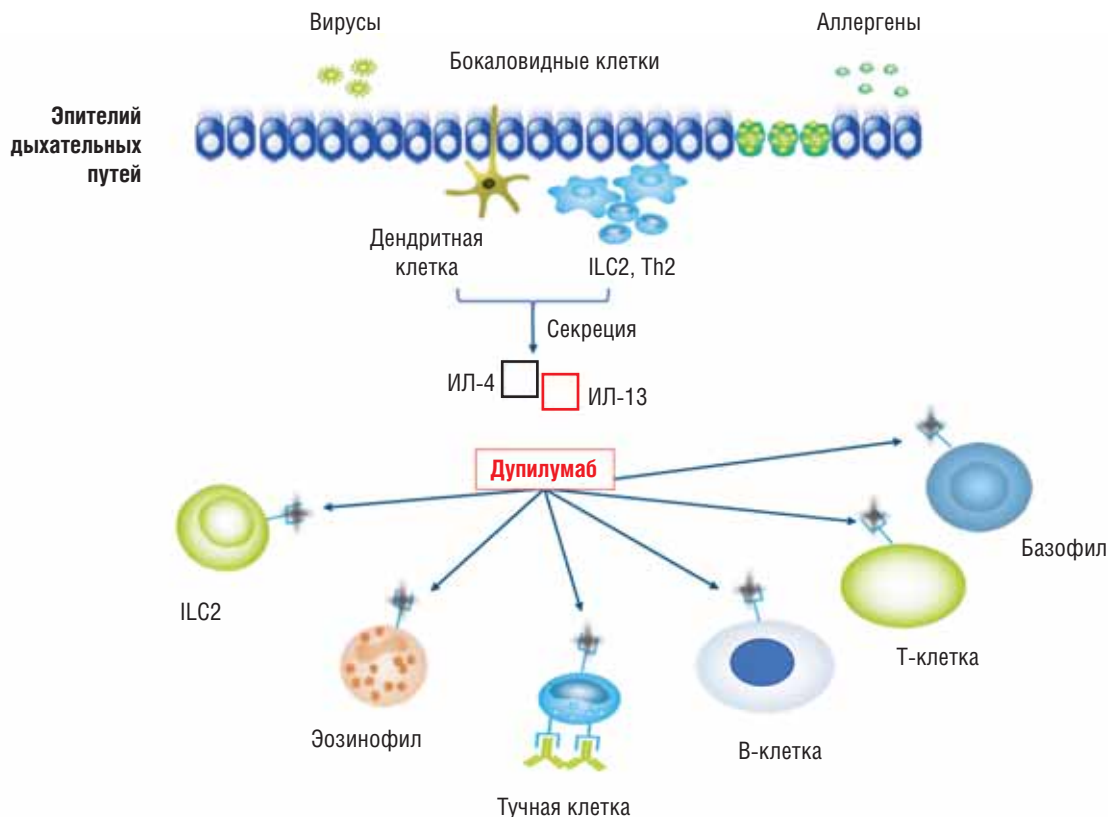


Рис. 2. Механизм действия дупилумаба при T2-опосредованном воспалении.

Fig. 2. Mechanism of Dupilumab in type 2 inflammation.

В ходе исследования отмечено, что снижение уровня данных биомаркеров было практически максимальным после второй недели терапии дупилумабом [34–36] (за исключением IgE, для которого снижение было более медленным) и в значительной степени сохранялось на протяжении всего лечения [30, 31, 35, 36].

Дупилумаб также снижал инфильтрацию лёгких эозинофилами, метаплазию бокаловидных клеток и дисфункцию лёгких на мышинной модели аллергеноиндуцированного воспаления 2-го типа. Некоторые пациенты, которые получали дупилумаб, вырабатывали антитела против этого препарата, но данные антитела обычно имели низкий титр и не влияли на экспозицию, эффективность или безопасность препарата [30, 31, 33, 34].

Безусловно, дупилумаб, является перспективным биологическим препаратом в отношении БА и ПРС, где превалирует в основном T2-опосредованное воспаление, а в качестве доминирующих цитокинов выступают ИЛ-4 и ИЛ-13.

### **Роль дупилумаба в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита**

Фенотипирование и эндотипирование БА является важнейшим этапом в диагностике и лечении БА, что позволит подходить более целенаправленно к данной проблеме. В связи с этим во всём мире параллельно ведутся различные многоцентровые, плацебоконтролируемые клинические исследования, целью которых является изучение эффективности моноклональной терапии БА с учётом фенотипа и эндотипа заболевания.

В настоящее время дупилумаб, изученный по меньшей мере у 3000 пациентов с БА, атопическим дерматитом, ПРС и эозинофильным эзофагитом, показал приемлемый профиль безопасности в плацебоконтролируемых исследованиях по всей стране.

В мире были проведены три важных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования с рандомизированными периодами лечения продолжительностью 24–52 нед., в течение которых оценивалась эффективность добавления подкожного дупилумаба к базисной терапии у взрослых и подростков со среднетяжёлой или тяжёлой БА [14, 37, 38]. Эти исследования III фазы (QUEST [14] и VENTURE [37]) и фазы IIb (DRI12544 [38]) из программы клинического исследования LIBERTY включали пациентов в возрасте  $\geq 12$  или  $\geq 18$  лет с персистирующей БА в течение  $\geq 12$  мес. Критерии включения в проводимые исследования не требовали минимального уровня эозинофилов в периферической крови или других биомаркеров воспаления 2-го типа, но исключались пациенты с абсолютным количеством эозинофилов крови  $> 1500$  кл./мкл [39].

QUEST и DRI12544 были в первую очередь предназначены для оценки обострений БА и/или

функции лёгких [14, 38], а VENTURE [37] был разработан в первую очередь для оценки экономии пероральных глюкокортикоидов (ГК), поэтому пациенты до участия в исследовании должны были регулярно получать системные ГК по показаниям в течение последних 6 мес и высокие дозы ингаляционных ГК (ИГК) в течение последних 3 мес. Перед рандомизацией участники исследования в течение 3–10 нед. снижали свою текущую дозу ГК до минимальных значений, на которых симптомы могли контролироваться. Затем следовал 24-недельный рандомизированный период лечения, состоящий из трёх частей: фаза индукции (0–4 нед.), в течение которой пациенты получали свою оптимальную дозу ГК; фаза снижения ГК (4–20 нед.), когда доза ГК снижалась каждые 4 нед. под контролем течения БА; поддерживающая фаза (20–24 нед.), при которой доза ГК, установленная в конце фазы снижения ГК, оставалась неизменной.

Во всех указанных исследованиях средний возраст пациентов составлял около 50 лет, объём форсированного выдоха за одну секунду ( $ОФВ_1$ ) — 52–61%, а среднее количество эозинофилов в периферической крови — около 347–360 кл./мкл. В ходе исследования установлено, что добавление дупилумаба приводило к снижению частоты обострений БА у взрослых и подростков, которые ранее не контролировались средними и высокими дозами ингаляционных [14, 38] или системных ГК [37].

М. Castro и соавт. [14] и К. Rabe и соавт. [37] отметили, что более выраженное снижение частоты обострений наблюдалось у пациентов с  $FeNO \geq 25$  ppb и  $\geq 150$  эозинофилов/мкл крови (снижение относительного риска обострений на 65–68% в сравнении с плацебо) [15]. При этом в подгруппе с более высоким уровнем  $FeNO$  ( $\geq 50$  ppb) продемонстрировано более выраженное снижение риска обострений (на 69–70% в сравнении с плацебо); аналогично, как и в подгруппе с более высоким исходным уровнем эозинофилов крови ( $\geq 300$ /мкл), отмечено снижение риска обострений на 66–67% в сравнении с плацебо. При оценке спирометрических данных обнаружено, что в популяции пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови  $\leq 150$  кл./мкл и  $FeNO < 25$  ppb среднее различие  $ОФВ_1$  до бронходилатации на дупилумабе в сравнении с результатом плацебо сложно расценить как клинически значимое ( $< 100$  мл). Кроме того, с ростом активности данных биомаркеров эффективность дупилумаба по влиянию на  $ОФВ_1$  значимо возрастала.

Данные исследования VENTURE [37] продемонстрировали более высокую в сравнении с плацебо вероятность снижения суточной дозы ГК до уровня  $< 5$  мг (статистически значимые различия с плацебо получены независимо от исходного уровня эозинофилов крови), а также более высокую вероятность полной отмены ГК (статистически значимые раз-

личия с плацебо получены для групп с исходной эозинофилией крови  $\geq 150$  и  $\geq 300$  кл./мкл).

При применении дупилумаба у 4–13% пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови (преимущественно транзиторного характера), что, однако, сопровождалось положительным клиническим эффектом в отношении тяжёлой БА [40, 41]. Данный факт может объясняться тем, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани путём ингибирования выработки эотаксинов, опосредованной IL-4 и IL-13 (что подтверждается снижением уровня эотаксина-3 в сыворотке крови [14]), и молекул адгезии сосудистых клеток [42, 43]. В инструкции по медицинскому применению препарата Дупиксент® указано, что у некоторых взрослых пациентов на фоне лечения отмечается критическое увеличение уровня эозинофилов до  $\geq 5000$  кл./мкл, развитие эозинофильной пневмонии и васкулита, соответствующих эозинофильному гранулематозу с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросс).

В ходе проводимых исследований у пациентов с исходными показателями эозинофилов в периферической крови не менее 300 кл./мкл было отмечено повышение содержания эозинофилов в периферической крови после начала лечения, но в дальнейшем это не повлияло на эффективность терапии, и после отмены дупилумаба содержание эозинофилов в периферической крови быстро снизилось. Именно поэтому необходимо уделить внимание вопросу влияния применения дупилумаба на содержание эозинофилов в периферической крови, так как данные о наличии отчётливой связи между назначением дупилумаба и повышением эозинофилов в периферической крови отсутствуют. При назначении препарата требуется проводить тщательную верификацию диагноза у каждого конкретного пациента с проявлениями тяжёлой БА и гиперэозинофилией крови для корректного назначения биологических препаратов, чтобы исключить вероятность наличия системной гиперэозинофильной патологии.

Безопасность и эффективность дупилумаба при БА представляют огромный интерес для применения данного моноклонального антитела при ПРС [44]. К тому же у многих пациентов БА сочетается с ПРС, и в этом случае БА характеризуется клинически более тяжёлым и неконтролируемым течением, с выраженной обструкцией дыхательных путей, по сравнению с пациентами, страдающими БА без ПРС. При этом ПРС принимает рецидивирующее течение, что приводит к частым оперативным вмешательствам.

Отделы слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух и нижних дыхательных путей взаимосвязаны между собой благодаря анатомическим, физиологическим и иммунным характеристикам. Воспаление, которое развивается в верхних и нижних дыхательных путях, приводит к уменьшению

их просвета, увеличению количества назального и бронхиального секрета, формированию гиперреактивности. ПРС рассматривается как фактор риска формирования тяжёлой, плохо контролируемой БА. Считают, что у пациентов с БА наличие выраженного воспаления в нижних дыхательных путях обусловлено ПРС, поэтому таким пациентам чаще необходима госпитализация для купирования обострения БА, а лечение требует более длительного времени [45, 46].

Исследованиями последних лет показано, что лечение ПРС у пациентов с БА улучшает течение астмы, уменьшает число посещений врача и снижает количество потребляемых медицинских препаратов, поэтому создание моноклонального антитела (в данном ключе речь идёт о дупилумабе), которое с одинаковой эффективностью и безопасностью будет работать в отношении как БА, так и ПРС, представляет большую значимость.

В 2019 г. С. Vachert и соавт. [47], учитывая данные о взаимовлиянии БА и ПРС, провели два крупных многонациональных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования в параллельных группах — LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52, где оценивали в первую очередь эффективность дупилумаба в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии у взрослых пациентов с тяжёлой формой ПРС. При этом у участников исследования отмечались характерные для ПРС сопутствующие заболевания: бронхиальная астма (59%), аллергический ринит (58%) и аспирииндуцированное респираторное заболевание (28%). Исследование SINUS-24 проводилось в 67 центрах 13 стран, а SINUS-52 — в 117 центрах 14 стран. Пациентам случайным образом назначали (1:1) дупилумаб подкожно в дозе 300 мг или плацебо каждые 2 нед. в течение 24 нед. В исследовании SINUS-52 пациентам случайным образом назначали (1:1:1) дупилумаб в дозе 300 мг каждые 2 нед. в течение 52 нед., затем каждые 2 нед. в течение 24 нед. и каждые 4 нед. в течение оставшихся 28 нед. или плацебо каждые 2 нед. в течение 52 нед. У пациентов, согласно данным эндоскопического осмотра, значительно уменьшились размеры полипов, что также положительно отразилось на синоназальных симптомах (уменьшились заложенность носа и ринорея). Почти все пациенты (97%) в SINUS-24 и SINUS-52 до включения в исследование получали системные ГК, перенесли хирургические вмешательства. Лечение дупилумабом, по сравнению с плацебо, значительно сократило использование системных ГК и долю пациентов, перенёсших полисинусотомию.

Таким образом, применение дупилумаба обеспечивало эффективный и стойкий контроль ПРС, улучшало качество жизни пациентов, о чём свидетельствуют данные анкетирования (опросник



SNOT-22), снижало частоту рецидивов, что сводило к минимуму риск побочных эффектов, связанных с применением системных ГК и повторных полисинусотомий [47].

Несомненно, отсутствие обоняния — один из самых неприятных симптомов у пациентов с ПРС, который коррелирует с тяжестью и рецидивами заболевания, оказывая существенное влияние на качество жизни. После лечения дупилумабом anosmia среди пациентов сократилась с 75 до 24–30%. Важно отметить, что эффективность дупилумаба была показана как в общей популяции, так и в подгруппах с более тяжёлым неконтролируемым течением ПРС (БА, лекарственная непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов или многочисленные полисинуситы в анамнезе) [48, 49]. У пациентов с ПРС в сочетании с БА лечение дупилумабом также значительно улучшало функцию лёгких и способствовало лучшему контролю БА. Снижение уровня биомаркеров воспаления в сыворотке крови (общий IgE, TARC, эотаксин-3 и периостин) и носовом секрете (эозинофильный катионный белок, эотаксин-3 и общий IgE), наблюдаемое в этих исследованиях, соответствовало механизму действия дупилумаба и данным предыдущих исследований применения дупилумаба при БА [14, 37, 38, 50].

На сегодняшний день дупилумаб является единственным иммунобиологическим препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения полипозного риносинусита (июнь, 2019).

## Клиническое наблюдение

### *О пациенте*

Пациентка В., 27 лет, обратилась с жалобами на одышку при физической нагрузке, периодические приступы затруднённого дыхания, кашель с мокротой светло-жёлтого цвета, ощущение заложенности в груди, ночные пробуждения из-за ощущения нехватки воздуха, заложенность носа, отсутствие обоняния в течение последних 5 лет.

**Анамнез заболевания.** Страдает БА с 5 лет; в 10 лет выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам; не курит. В качестве базисной ингаляционной терапии назначен будесонид/формотерол (160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза/сут), монтелукаст (10 мг по 1 таблетке 1 раз/сут). С 14 лет беспокоят заложенность носа, выделения из носа. В 16 лет отметила отсутствие обоняния: выставлен диагноз полипозного риносинусита. В качестве базисной терапии по поводу ПРС назначен мометазона фураат (50 мкг по 2 дозы 2 раза/сут). В 17 лет проведён первый курс аллергенспецифической иммунотерапии причинно-значимыми аллергенами (аллергены домашней пыли), в последующем было ещё 2 курса

с положительным эффектом (уменьшилась заложенность носа).

После приёма Кетонала, сопровождавшегося приступом удушья, в дальнейшем стала беспокоить одышка при физической нагрузке, появились приступы затруднённого дыхания, при этом пациентка также стала отмечать выраженную заложенность носа. В связи с неконтролируемым течением БА был назначен тиотропия бромид (2,5 мкг по 2 дозы 1 раз/сут) и изменена доза будесонида/формотерола (160/4,5 мкг по 2 дозы 3 раза/сут). На момент обследования на фоне приёма вышеуказанных препаратов жалобы сохранялись.

Количество хирургических вмешательств (эндоскопическая полипотомия носа) за весь период болезни составило 5. Оценка по опроснику контроля БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ) составила 3,8 балла, по опроснику контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух (Sino-nasal outcome test-22 questions, SNOT-22) — 89 баллов. Согласно опроснику качества жизни при БА (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ), у пациентки отмечались низкие значения: по шкале симптомов — 1,97, по шкале эмоций — 2,7, по шкале активности — 2,2, по шкале окружающей среды — 3,1 балла.

### **Физикальная диагностика**

**Данные объективного осмотра.** На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание резко затруднено. При аускультации дыхание жёсткое, выслушиваются сухие разнотональные хрипы в средних и нижних отделах лёгких с обеих сторон. Частота дыхания 20 в 1 мин, уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) 97%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 65 в 1 мин. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

### **Инструментальная и лабораторная диагностика**

**Лабораторно-инструментальные данные.** Уровень эозинофилов в анализе крови 600 кл./мкл. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: лёгочный рисунок усилен в прикорневых зонах. Корни тяжисты, больше с левой стороны. Диафрагма и синусы дифференцируются. Аорта и сердце без особенностей. При проведении спирометрии выявлена выраженная бронхиальная обструкция (табл.).

**Аллергологическое обследование.** При проведении кожных скарификационных проб подтверждена сенсibilизация к аллергенам домашней пыли.

**Данные гистологического исследования** подтвердили эозинофильный тип ПРС, где эозинофильный нейтрофильный индекс составил 5,1. Отмечалась также выраженная клеточная инфильтрация, соответствующая 3-й степени (>400 клеток в 10 полях зрения).

**Таблица. Динамика симптомов полипозного риносинусита по клинико-лабораторным и инструментальным методам обследования****Table 1. Dynamics of clinical, laboratory and instrumental examination methods**

Показатели	До лечения	После лечения		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
ФЖЕЛ, л (%)	1,48 (53,8)	2,49 (78)	2,73 (86)	3,66 (102)
ОФВ <sub>1</sub> , л (%)	1,02 (39,8)	1,61 (60)	2,15 (74)	2,34 (84)
Индекс Тиффно, %	48,7	53,3	60,8	64,7
ПОС, л (%)	2,74 (47)	3,74 (68)	4,49 (74)	6,31 (102)
ПСВ, л/с	380	450	490	510
Эозинофилы, кл./мкл	600	1030	850	380

Примечание. ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за одну секунду; ПОС — пиковая объёмная скорость выдоха; ПСВ — пиковая скорость выдоха.

Note. FVC — Forced Vital Capacity; FEV<sub>1</sub> — Forced Expiratory Volume in 1 second; PEF — Peak Expiratory Flow; PFM — Peak Flow Meter.

### Клинический диагноз

Бронхиальная астма, смешанная форма тяжёлого течения, частично контролируемая. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Аллергический ринит, персистирующее течение, средней степени тяжести. Сенсibilизация к бытовым аллергенам. Полипозный риносинусит. Лекарственная непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приёма высоких доз ИГК/длительно действующего β<sub>2</sub>-агониста (ДДБА), длительно действующих антихолинергических препаратов, а также наличие рецидивирующего ПРС послужило основанием для подключения таргетной терапии — дупилумаба в дозе 300 мг подкожно каждые 2 нед.

### Лечение и исходы

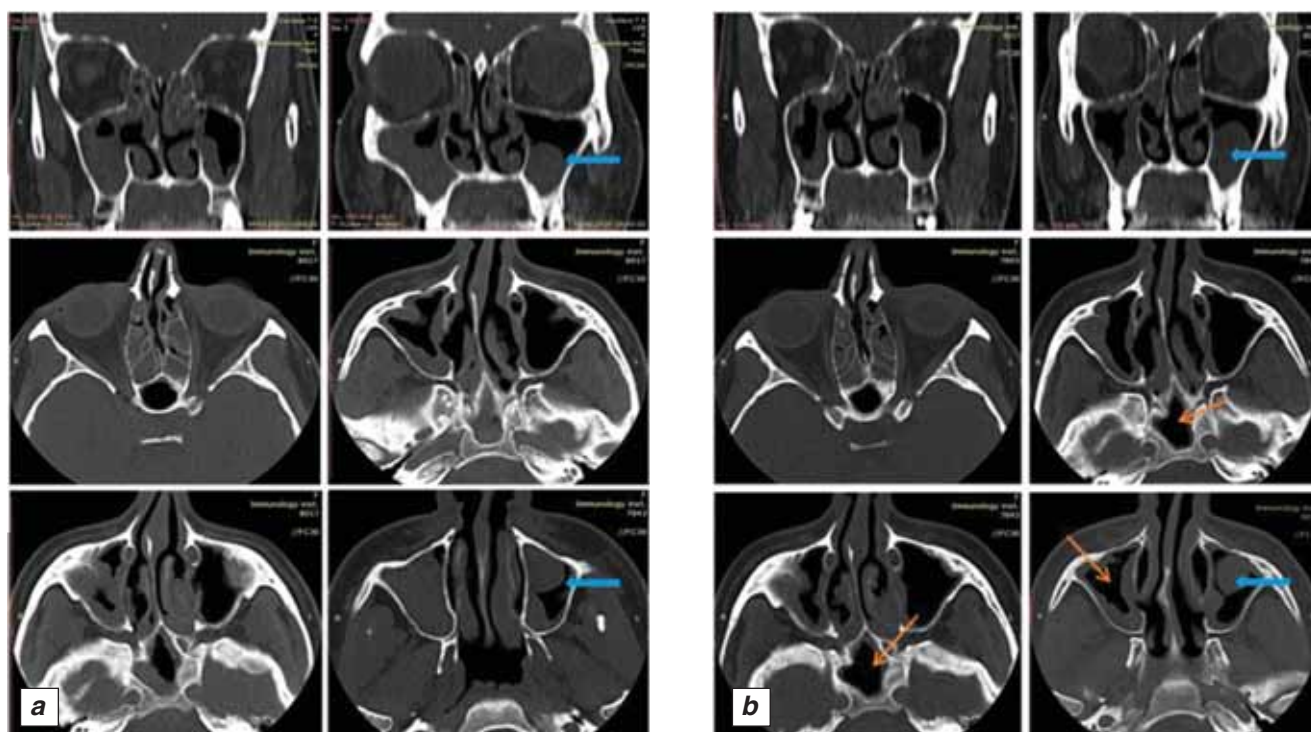
Через 2 нед. от начала лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: кашель и одышка уменьшились. При мониторинговании состояния пациентки через 3, 6 и 12 мес от начала терапии отмечалось улучшение показателей спирометрии (см. табл.), контроля симптомов БА, дальнейшее уменьшение одышки, приступов затруднённого дыхания, увеличение толерантности к физической нагрузке. Стоит отметить, что количество эозинофилов в периферической крови имело тенденцию к снижению через 6 мес от начала терапии, а уже через 12 мес от начала терапии данный показатель составил 380 кл./мкл против 600 до начала терапии дупилумабом. Тем самым полученные данные указывают на то, что количество эозинофилов в периферической крови нарастает на фоне лечения дупилумабом, но в дальнейшем идёт их постепенное снижение. Именно поэтому так важно при назначении препарата проводить диагностику каждому конкретному пациенту для исключения системной гиперэозинофильной патологии.

За 6 мес лечения дупилумабом обострения БА отсутствовали. Через 6 мес была пересмотрена базисная терапия: снижена доза ИГК/ДДБА (будесонид/формотерол по 640/18 мкг/сут с сохранением приёма монтелукаста и тиотропия бромида). Улучшение течения ПРС проявлялось снижением заложенности носа, потребности в топических ГК; пациентка отметила наличие обоняния через 1 мес от начала лечения; результаты осмотра оториноларингологом и данные мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) околоносовых пазух продемонстрировали уменьшение полипозных разрастаний (полипотомии не проводились) (рис. 3).

Пациентке продолжена терапия дупилумабом в прежней дозе.

В рамках данного клинического наблюдения стоит отметить, что ввиду недостаточной эффективности ранее проведённой терапии следующим шагом медикаментозного назначения были бы системные ГК, которые обладают рядом серьёзных побочных эффектов. Назначение дупилумаба не только способствовало улучшению течения БА и ПРС, но и предупредило развитие побочных эффектов от применения системных ГК. Кроме того, рецидив ПРС после полипотомий, согласно литературным данным [47], может наблюдаться в половине случаев отдалённых наблюдений (в течение 3 лет). В нашем клиническом наблюдении пациентке на протяжении 12 мес не только не проводились полипотомии, но даже роста полипозных вегетаций не зафиксировано.

Таким образом, подключение к терапии моноклональных антител — дупилумаба — позволило достичь контроля БА и ПРС без увеличения объёма проводимой терапии, а также необходимости в оперативных вмешательствах, что существенно образом улучшило качество жизни пациентки.



**Рис. 3.** Динамика симптомов полипозного риносинусита по данным мультиспиральной компьютерной томографии околоносовых пазух: *a* — картина до лечения (04.03.2019). Признаки полипозного риносинусита. Определяется неравномерное утолщение слизистой оболочки ячеек решётчатой кости, верхнечелюстных пазух, клиновидной пазухи; воздушность пазух на этом фоне нарушена. Слева в верхнечелюстной пазухе — образование мягкой тканевой плотности, вероятно, полип (синяя стрелка); *b* — картина через 4 мес от начала лечения (28.07.2019). Отмечается положительная динамика: частично восстановилась воздушность правой верхнечелюстной пазухи, клиновидной пазухи; менее выражено утолщение слизистой оболочки в левой верхнечелюстной пазухе (оранжевые стрелки); размеры полипа слева также несколько уменьшились (синяя стрелка).

**Fig. 3.** Dynamics of CT of the paranasal sinuses: *a* — CT picture before treatment (04 March 2019). Signs of CRSwNP. There is the uneven thickening of the mucous membrane of the ethmoid, maxillary, sphenoid sinus; airiness of the sinuses is broken. Soft tissue formation is visualized in left maxillary sinus, probably this is a polyp (blue arrow); *b* — CT picture after the start of treatment (28 July 2019). There is a positive trend: airiness is partially restored in the right maxillary, sphenoid sinus, thickening of the mucous membrane is less pronounced in the left maxillary sinus (orange arrows), the size of the polyp also decreased slightly on the left (blue arrow).

## Заключение

Биологическая терапия в последнее десятилетие вышла на новый уровень лечения аллергических заболеваний, демонстрируя всё более эффективные и безопасные моноклональные антитела, одним из которых является дупилумаб.

Дупилумаб — это значительный прогресс в лечении БА и ПРС, и в первую очередь — при их сочетании. Препарат продемонстрировал свою эффективность в борьбе с заболеваниями, характеризующимися воспалением 2-го типа, с минимальными побочными эффектами. Дупилумаб крайне необходим для лечения ПРС, поскольку позволяет избежать развития неблагоприятных эффектов от приёма системных ГК.

На сегодняшний день необходимо понять, какие пациенты отвечают на данную терапию наиболее эффективно. Это подчёркивает необходимость будущих исследований для выявления соответствующих биомаркеров и их глубокого анализа с

целью прогнозирования эффективности терапии дупилумабом.

Таким образом, биологическая терапия в будущем станет лечебной стратегией, основанной на персонализированной медицине, для лечения БА и ПРС с учётом фенотипов и эндотипов заболевания.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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

**Конфликт интересов.** О.М. Курбачева осуществляет лекторскую деятельность при поддержке компании SANOFI. Авторы декларируют отсутствие иных явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** O.M. Kurbacheva receives speaker's honoraria from SANOFI. The authors have no other and apparent conflicts of interests to disclose in relation to this article.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: концепция и дизайн исследования — Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М.; сбор и обработка материала — Дынева М.Е., Аминова Г.Э.; написание текста — Дынева М.Е., Аминова Г.Э.; редактирование — Ильина Н.И., Курбачева О.М.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The concept and design of the study — M.E. Dyneva, O.M. Kurbacheva, G.E. Aminova; collection and processing of material — M.E. Dyneva, G.E. Aminova; text writing — M.E. Dyneva, G.E. Aminova; editing — N.I. Il'ina, O.M. Kurbacheva.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

**Consent for publication.** The authors obtained the patient's consent of the patient's legal representatives to publish the medical data.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Н.И., Курбачева О.М. Моноклональные антитела в системе противоастматического лечения // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 3. С. 5–15.
- Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat Rev Immunol. 2015. Vol. 15, N 1. P. 57–65. doi: 10.1038/nri3786
- Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. № 1. С. 15–24.
- Busse W.W. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care // Allergol Int. 2019. Vol. 68, N 2. P. 158–166. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004
- Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7, N 5. P. 1394–1403. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.022
- Diamont Z., Dahlen S.E. Type 2 inflammation and the evolving profile of uncontrolled persistent asthma // Eur Med J. 2018. Vol. 3, N 4. P. 24–33.
- Dyneva M., Kurbacheva O., Shilovskiy I., et al. Analysis of the expression of th- 1, th- 2, th- 17 cytokines in patients with allergic and non- allergic bronchial asthma associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps // Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement. 2019. Vol. 74, N S106. P. PD0361.
- Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Хайдуков С.В. и др. К вопросу о диагностической значимости иммунологических показателей при хроническом полипозном риносинусите // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 4-5. С. 40–45.
- Савлевич Е.Л., Гаганов Л.Е., Егоров В.И. и др. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации // Иммунология. 2018. Т. 39, № 4. С. 208–213. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213
- Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23, № 18. С. 1132–1136.
- Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П. и др. Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, № 1. С. 32–49. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.003
- Lam K., Schleimer R., Kern R.C. The etiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis: a review of current hypothesis // Curr Allergy Asthma Rep. 2015. Vol. 15, N 7. P. 41–58. doi: 10.1007/s11882-015-0540-2
- Larsen K., Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps // Acta Otolaryngol. 2002. Vol. 122, N 2. P. 179–182. doi: 10.1080/00016480252814199
- Castro M., Corren J., Pavord I.D., et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N Engl J Med. 2018. Vol. 378, N 26. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
- Steinke J.W., Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin 4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists // Respir Res. 2001. Vol. 2, N 2. P. 66–70. doi: 10.1186/rr40
- Corren J. Role of interleukin-13 in asthma // Curr Allergy Asthma Rep. 2013. Vol. 13, N 5. P. 415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9
- Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma // Mutat Res. 2010. Vol. 690, N 1–2. P. 24–39. doi: 10.1016/j.mrfimm.2009.09.005
- Vatrella A., Fabozzi I., Calabrese C., et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma // J Asthma Allergy. 2014. Vol. 7. P. 123–130. doi: 10.2147/JAA.S52387
- Oh C.K., Geba G.P., Molino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma // Eur Respir Rev. 2010. Vol. 19, N 115. P. 46–54. doi: 10.1183/09059180.00007609
- Andrews R., Rosa L., Daines M., Khurana H.G. Reconstitution of a functional human type II IL-4/IL-13 in mouse B cells: demonstration of species specificity // J Immunol. 2001. Vol. 166, N 3. P. 1716–1722. doi: 10.4049/jimmunol.166.3.1716
- Chiba Y., Goto K., Misawa M. Interleukin-13-induced activation of signal transducer and activator of transcription 6 is mediated by an activation of Janus kinase 1 in cultured human bronchial smooth muscle cells // Pharmacol Rep. 2012. Vol. 64, N 2. P. 454–458. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70788-0

22. Zheng T., Liu W., Oh S.Y., et al. IL-13 receptor  $\alpha 2$  selectively inhibits IL-13-induced responses in the murine lung // *J Immunol*. 2008. Vol. 180, N 1. P. 522–529. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.522
23. Maes T., Joos G.F., Brusselle G.G. Targeting IL-4 in asthma: lost in translation? // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012. Vol. 47, N 3. P. 261–270. doi: 10.1165/rcmb.2012-0080TR
24. Saha S.K., Berry M.A., Parker D., et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 3. P. 685–691. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.005
25. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R., et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *Lancet Respir Med*. 2016. Vol. 4, N 10. P. 781–796. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X
26. Panettieri R.A., Sjobring U., Peterffy A., et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 clinical trials // *Lancet Respir Med*. 2018. Vol. 6, N 7. P. 511–525. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30184-X
27. Hart T.K., Blackburn M.N., Brigham-Burke M., et al. Pre-clinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma // *Clin Exp Immunol*. 2002. Vol. 130, N 1. P. 93–100. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01973.x
28. Wenzel S., Wilbraham D., Fuller R., et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two Phase 2a studies // *Lancet*. 2007. Vol. 370, N 9596. P. 1422–1431. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61600-6
29. Slager R.E., Otulana B.A., Hawkins G.A., et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor  $\alpha$  antagonist // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 2. P. 516–522. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.030
30. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma // *Science*. 1998. Vol. 282, N 5397. P. 2258–2261. doi: 10.1126/science.282.5397.2258
31. Coffman R.L., Ohara J., Bond M.W., et al. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells // *J Immunol*. 1986. Vol. 136, N 12. P. 4538–4541.
32. Moser R., Fehr J., Bruijnzeel P.L. IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals // *J Immunol*. 1992. Vol. 149, N 4. P. 1432–1438.
33. Buttner C., Skupin A., Reimann T., et al. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats: macrophages as a prominent source of interleukin-4 // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997. Vol. 17, N 3. P. 315–325. doi: 10.1165/ajrcmb.17.3.2279
34. Richter A., Puddicombe S.M., Lordan J.L., et al. The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial mesenchymal trophic unit in asthma // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001. Vol. 25, N 3. P. 385–391. doi: 10.1165/ajrcmb.25.3.4437
35. Boss'e Y., Thompson C., Audette K., et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance human bronchial smooth muscle cell proliferation // *Int Arch Allergy Immunol*. 2008. Vol. 146, N 2. P. 138–148. doi: 10.1159/000113517
36. Kondo M., Tamaoki J., Takeyama K., et al. Elimination of IL-13 reverses established goblet cell metaplasia into ciliated epithelia in airway epithelial cell culture // *Allergol Int*. 2006. Vol. 55, N 3. P. 329–336. doi: 10.2332/allergolint.55.329
37. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 26. P. 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
38. Wenzel S., Castro M., Corren J., 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  $\beta 2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388, N 10039. P. 31–44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
39. Sanofi-Aventis U.S. LLC and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent (dupilumab) injection: US prescribing information. 2019. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov>. Accessed 23 Nov 2020.
40. Masterson J.C., Capocelli K.E., Hosford L., et al. Eosinophils and IL-33 perpetuate chronic inflammation and fibrosis in a pediatric population with structuring Crohn's ileitis // *Inflamm Bowel Dis*. 2015. Vol. 21, N 10. P. 2429–2440. doi: 10.1097/MIB.0000000000000512
41. Vallentin B., Barlogis V., Piperoglou C., et al. Innate lymphoid cells in cancer // *Cancer Immunol Res*. 2015. Vol. 3, N 10. P. 1109–1114. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-15-0222
42. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter // *Mol Cell Biol*. 2011. Vol. 31, N 11. P. 2196–2209. doi: 10.1128/MCB.01430-10
43. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma // *J Leukoc Biol*. 2008. Vol. 83, N 1. P. 1–12. doi: 10.1189/jlb.0607344
44. Shirley M. Dupilumab: first global approval // *Drugs*. 2017. Vol. 77, N 10. P. 1115–1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3
45. Galitskaya M.A., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A., et al. Increased il-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 105. P. 298.
46. Szczeklik A., Nizankowska E., Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma // *Eur Respir J*. 2000. Vol. 16, N 3. P. 432–436. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x
47. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials // *Lancet*. 2019. Vol. 394, N 10209. P. 1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
48. Morjaria J.B., Proiti M., Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 11, N 1. P. 58–63. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283423245
49. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3

trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10086. P. 2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1

50. Parulekar A.D., Diamantb Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: What have we learned so far? // *Curr Opin Pulm Med*. 2017. Vol. 23, N 1. P. 3–11. doi: 10.1097/MCP.0000000000000343

## REFERENCES

1. Ilina NI, Kurbacheva OM. Monoclonal antibodies in the treatment of bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(3):5–15. (In Russ).
2. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786
3. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2013;(1):15–24.
4. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158–166. (In Russ). doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004
5. Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1394–403. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.022
6. Diamant Z, Dahlen S-E. Type 2 inflammation and the evolving profile of uncontrolled persistent asthma. *Eur Med J*. 2018;3(4):24–33.
7. Dyneva M, Kurbacheva O, Shilovskiy I, et al. Analysis of the expression of th- 1, th- 2, th- 17 cytokines in patients with allergic and non-allergic bronchial asthma associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. 2019;74(S106):PD0361. (In Russ).
8. Savlevich EL, Kurbacheva OM, Khaidukov SV, et al. The diagnostic significance of immunological parameters of the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian J Allergy*. 2017;14(4-5):40–45. (In Russ).
9. Savlevich, EL, Gaganov EL, Egorov IV, et al. A comparative pilot study of endotypes of CRSwNP patients living in different geographical regions of the Russian Federation. *Immunologiya*. 2018;39(4):208–213. (In Russ). doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213
10. Chichkova NV. Bronchial asthma and diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses: unity of pathological processes in the respiratory system. *Russian Medical Journal*. 2015;23(18):1132–1136. (In Russ).
11. Kurbacheva OM, Dyneva ME, Shilovskii IP, et al. Polypous rhinosinusitis in combination with bronchial asthma: clinical and cellular characteristics of local and systemic inflammation. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):32–49. (In Russ). doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.003
12. Lam K, Schleimer R, Kern RC. The ethiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis: a review of current hypothesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(7):41–58. doi: 10.1007/s11882-015-0540-2
13. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(2):179–182. doi: 10.1080/00016480252814199
14. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
15. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin 4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res*. 2001;2(2):66–70. doi: 10.1186/rr40
16. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(5):415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9
17. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010;690(1-2):24–39. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005
18. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014;7:123–130. doi: 10.2147/JAA.S52387
19. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev*. 2010;19(115):46–54. doi: 10.1183/09059180.00007609
20. Andrews R, Rosa L, Daines M, Khurana HG. Reconstitution of a functional human type II IL-4/IL-13 in mouse B cells: demonstration of species specificity. *J Immunol*. 2001;166(3):1716–1722. doi: 10.4049/jimmunol.166.3.1716
21. Chiba Y, Goto K, Misawa M. Interleukin-13-induced activation of signal transducer and activator of transcription 6 is mediated by an activation of Janus kinase 1 in cultured human bronchial smooth muscle cells. *Pharmacol Rep*. 2012;64(2):454–458. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70788-0
22. Zheng T, Liu W, Oh SY, et al. IL-13 receptor  $\alpha 2$  selectively inhibits IL-13-induced responses in the murine lung. *J Immunol*. 2008;180(1):522–529. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.522
23. Maes T, Joos GF, Brusselle GG. Targeting IL-4 in asthma: lost in translation? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(3):261–270. doi: 10.1165/rcmb.2012-0080TR
24. Saha SK, Berry MA, Parker D, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):685–691. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.005
25. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016;4(10):781–796. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X
26. Panettieri RA, Sjobring U, Peterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):511–525. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30184-X
27. Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol*. 2002;130(1):93–100. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01973.x
28. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two Ohase 2a studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1422–1431. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61600-6
29. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor  $\alpha$  antagonist. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):516–522. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.030

30. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998;282(5397):2258–2261. doi: 10.1126/science.282.5397.2258
31. Coffman RL, Ohara J, Bond MW, et al. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol*. 1986;136(12):4538–4541.
32. Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PL. IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol*. 1992;149(4):1432–1438.
33. Buttner C, Skupin A, Reimann T, et al. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats: macrophages as a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(3):315–325. doi: 10.1165/ajrcmb.17.3.2279
34. Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, et al. The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial mesenchymal trophic unit in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(3):385–391. doi: 10.1165/ajrcmb.25.3.4437
35. Boss'e Y, Thompson C, Audette K, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance human bronchial smooth muscle cell proliferation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146(2):138–148. doi: 10.1159/000113517
36. Kondo M, Tamaoki J, Takeyama K, et al. Elimination of IL-13 reverses established goblet cell metaplasia into ciliated epithelia in airway epithelial cell culture. *Allergol Int*. 2006;55(3):329–336. doi: 10.2332/allergolint.55.329
37. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
38. Wenzel S, Castro M, Corren J, 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  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
39. Sanofi-Aventis U.S. LLC and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent (dupilumab) injection: US prescribing information. 2019. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov>. Accessed 23 Nov 2020.
40. Masterson JC, Capocelli KE, Hosford L, et al. Eosinophils and IL-33 perpetuate chronic inflammation and fibrosis in a pediatric population with structuring Crohn's ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2429–2440. doi: 10.1097/MIB.0000000000000512
41. Vallentin B, Barlogis V, Piperoglou C, et al. Innate lymphoid cells in cancer. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1109–1114. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0222
42. Tozawa H, Kanki Y, Suehiro J. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol Cell Biol*. 2011;31(11):2196–2209. doi: 10.1128/MCB.01430-10
43. Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DF. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol*. 2008;83(1):1–12. doi: 10.1189/jlb.0607344
44. Shirley M. Dupilumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77(10):1115–1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3
45. Galitskaya MA, Shilovskiy IP, Nikonova AA, et al. Increased il-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection. *Allergy*. 2018;73(105):298.
46. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16(3):432–436. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x
47. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
48. Morjaria JB, Proiti M, Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(1):58–63. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283423245
49. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
50. Parulekar AD, Diamantb Z, Hanania NA. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: What have we learned so far? *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):3–11. doi: 10.1097/MCP.0000000000000343

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Дынева Мирамгуль Есенгельдыевна**, младший научный сотрудник;  
адрес: 15522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
тел.: 8(977)633-53-18;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>;  
eLibrary SPIN: 9504-0251;  
e-mail: [amanturliva.miramgul@mail.ru](mailto:amanturliva.miramgul@mail.ru)

**Аминова Гулюмхан Эльвировна**;

e-mail: [79263037827@yandex.ru](mailto:79263037827@yandex.ru);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7139-4882>;

## AUTHORS INFO

**Miramgul E. Dyneva**, MD, junior researcher,  
address: 115522, 24 Kashirskoe shosse, Moscow;  
tel.: 8(977)633-53-18;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>;  
eLibrary SPIN: 9504-0251;  
e-mail: [amanturliva.miramgul@mail.ru](mailto:amanturliva.miramgul@mail.ru)

**Gulyumkhan E. Aminova**;

e-mail: [79263037827@yandex.ru](mailto:79263037827@yandex.ru);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7139-4882>;

**Курбачева Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436

**Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650

**Oksana M. Kurbacheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436

**Natalia I. Il`ina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1413>

## **Эозинофильная пневмония в аллергологической практике**

© **С.В. Царёв**

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

### **АННОТАЦИЯ.**

В обзоре представлен современный взгляд на лёгочные эозинофилии. Лёгочная эозинофилия определяется как инфильтрация эозинофилов в дыхательные пути, интерстиций и альвеолы. Общепринятое определение лёгочных эозинофилий — это различные по этиологии процессы, общим признаком которых является наличие лёгочных эозинофильных инфильтратов и, как правило, эозинофилии периферической крови. Причиной лёгочной эозинофилии могут быть различные инфекции, лекарства, паразиты, аутоиммунные процессы, злокачественные новообразования, наличие обструктивных заболеваний лёгких. Отмечено отсутствие единой классификации лёгочных эозинофилий; представлены различные варианты классификаций и выделен наиболее удобный из них для использования в работе аллерголога-иммунолога.

В статье обсуждается применение термина «эозинофильная пневмония» в аллергологической практике, в частности размытость понятия, его место в разделе лёгочных эозинофилий. Эозинофильная пневмония определяется как заболевание, характеризующееся повышением содержания эозинофилов в лёгочной ткани или в промывной жидкости, полученной с помощью бронхоальвеолярного лаважа. Многие, но не все эозинофильные пневмонии связаны с эозинофилией периферической крови. В обзоре представлены характеристики двух основных вариантов болезни — острой и хронической эозинофильной пневмонии; даны варианты формулировки диагнозов при различных вариантах эозинофильной пневмонии.

**Ключевые слова:** лёгочная эозинофилия; острая эозинофильная пневмония; хроническая эозинофильная пневмония; лекарственная аллергия; гельминты

**Для цитирования:** Царёв С.В. Эозинофильная пневмония в аллергологической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1413>

---

## **Eosinophilic pneumonia in allergological practice**

© **Sergey V. Tsarev**

National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

### **ABSTRACT.**

In this article, current data on pulmonary eosinophilia are presented. Pulmonary eosinophilia is defined as the infiltration of eosinophils into the airways, interstitia, and alveoli. There are diverse processes in etiology, the common feature of which is the presence of pulmonary eosinophilic infiltrates, and as a rule, peripheral blood eosinophilia. Causes of pulmonary eosinophilia include various infections, medications, parasites, autoimmune processes, malignancies, and presence of obstructive pulmonary diseases. A unified classification of pulmonary eosinophilia is lacking, and instead, various versions of classifications have been presented. The most convenient classification option for use is also distinguished. This article discusses the historical transformation of the term “eosinophilic pneumonia” in the field of allergology, showing the lack of unambiguity in the concept of “eosinophilic pneumonia”, as well as the location of eosinophilic pneumonia in the pulmonary eosinophilia section. Eosinophilic pneumonia is defined as a disease characterized by an increase in the eosinophil content in the pulmonary tissue or bronchoalveolar lavage fluid. Most eosinophilic pneumonias are associated with peripheral blood eosinophilia. Two main variants of the disease are acute and chronic eosinophilic pneumonias. Thus, various ways to formulate diagnoses in various cases of eosinophilic pneumonia have been proposed.

**Keywords:** pulmonary eosinophilia; chronic eosinophilic pneumonia; drug hypersensitivity; parasites

**For citation:** Tsarev S.V. Eosinophilic pneumonia in allergological practice. *Russian Journal of Allergy*. 2021. Т. 18. № 1. С. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1413>

Статья поступила 03.01.2021  
Received: 03.01.2021Принята к печати 15.03.2021  
Accepted: 15.03.2021Опубликована 30.03.2021  
Published: 30.03.2021

### «Эозинофильная пневмония» и «лёгочная эозинофилия»

В практической деятельности аллерголога-иммунолога среди аллергических заболеваний наиболее часто встречаются атопические. У взрослых пациентов наиболее часто встречается респираторная аллергия, прежде всего аллергический ринит и бронхиальная астма (атопический и неатопический фенотипы), а у детей — атопический дерматит. Подтверждённая эозинофильная пневмония (ЭП), особенно в амбулаторной практике, регистрируется редко, что обусловлено небольшой частотой случаев, гиподиагностикой летучей патологии и нечёткостью самой формулировки «эозинофильная пневмония».

В аллергологической практике, как правило, рассматривают две основные причины ЭП — аллергию (наиболее часто) и инфекционный процесс (микотический или паразитарный). Так, в авторитетной монографии В.И. Пыцкого и соавт. [1] ЭП обозначается как синдром Леффлера (Löffler): «Синдром Леффлера (летучие эозинофильные инфильтраты, простая лёгочная эозинофилия). <...> Этиология, по-видимому, различна, и во многих случаях этиологический фактор выявить не удается. Значительная роль отводится гельминтам. <...> Известна также роль ингаляционных аллергенов — пыльцы растений, спор грибов, а также некоторых профессиональных аллергенов. <...> Описаны эозинофильные лёгочные инфильтраты, появление которых связывают с приёмом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, пенициллин, производные нитрофурана)».

В современных классификациях ЭП занимают место в разделе «Лёгочные эозинофилии», при этом единой действующей международной классификации лёгочных эозинофилий нет. В устаревшей Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра (МКБ-10) в код J82 «Лёгочные эозинофилии, не классифицируемые в других рубриках» включены «эозинофильная астма», «пневмония Леффлера» и «тропическая (лёгочная) эозинофилия», а «классифицируемые в других рубриках» — это, прежде всего, J17.2 «Пневмония при микозах» и J17.3 «Пневмония при паразитозах». Таким образом, в главном действующем классификаторе болезней такого заболевания, как ЭП, нет, значит, его можно классифицировать по коду J82 либо по уточнённой этиологии (аллергический бронхолёгочный аспергиллёз, АБЛА; лекарственная аллергия, паразитарные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты). При онкологических заболеваниях возникновение ЭП является паранеопластической реакцией и также же классифицируется в основном заболевании. Всё

это приводит к размытости понятия «эозинофильная пневмония».

В научной литературе, дискутируя об ЭП, авторы часто используют термин «лёгочная эозинофилия». Некоторые авторы рассматривают ЭП как разновидность лёгочных эозинофилий, не связанную с другими заболеваниями и синдромами. В то же время в научно-практической литературе летучие лёгочные инфильтраты при паразитарной инвазии и АБЛА также принято называть ЭП. Так, одним из критериев диагностики АБЛА является наличие инфильтратов в лёгких (транзиторных или перманентных).

Общепринятое определение лёгочных эозинофилий (синоним: pulmonary infiltration with eosinophilia — *PIE-синдром*) — это различные по этиологии процессы, объединённые такими общими признаками, как лёгочные эозинофильные инфильтраты и, как правило, эозинофилии периферической крови, при этом при ЭП обычно отмечается мигрирующий, транзиторный, летучий характер затемнений на рентгенограмме (или компьютерной томограмме), а при некоторых других лёгочных эозинофилиях такой летучести нет.

Патоморфологически в группу лёгочной эозинофилии входят летучие эозинофильные лёгочные инфильтраты, эозинофильные гранулёмы, плевральные эозинофилии, васкулиты различной этиологии, в том числе лекарственной. Гистологически в полостях альвеол определяются эозинофилы с различным числом макрофагов, а также внутриальвеолярный белковый экссудат. Типичен некроз внутриальвеолярного клеточного инфильтрата, но не интерстициальный. Встречаются эозинофильные абсцессы, состоящие из центрального некроза с эозинофилами, окружённого палисадообразно расположенными гистиоцитами. Васкулит без некроза может затрагивать мелкие ветви лёгочных артерий и вен с периваскулярной (иногда трансмуральной) инфильтрацией эозинофилами и другими воспалительными клетками [2].

### Современные классификации лёгочных эозинофилий и эозинофильной пневмонии

Как уже было сказано выше, единой классификации лёгочных эозинофилий нет, и это вносит определённую путаницу в практическую врачебную деятельность. Простой и практичный вариант — это разделение лёгочной эозинофилии на следующие группы:

- 1) простая, острая и хроническая ЭП;
- 2) лёгочная эозинофилия с астматическим синдромом;
- 3) лёгочная эозинофилия с системными проявлениями.

Другое классификационное разделение — на первичную (идиопатическую) и вторичную (пара-

зитарную, аллергическую) лёгочную эозинофилию. Идиопатическую, в свою очередь, делят на системное и изолированное (очаговое) поражение. Два основных изолированных варианта представлены острой и хронической ЭП [3, 4].

Ещё одна классификация — более детальная, хотя и не самая всеохватывающая из всех существующих, выглядит следующим образом [5]:

- 1) идиопатические лёгочные эозинофилии:
  - простая лёгочная эозинофилия;
  - острая ЭП;
  - хроническая ЭП;
  - идиопатический гиперэозинофильный синдром;
- 2) вторичные лёгочные эозинофилии:
  - АБЛА;
  - бронхоцентрический гранулематоз;
  - паразитарные инвазии;
  - лекарственные реакции;
- 3) эозинофильные васкулиты:
  - аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарджа—Стросса);
  - узелковый периартериит;
- 4) другие:
  - гемобластозы;
  - токсические реакции;
  - осложнения лучевой терапии.

Следует уточнить, что васкулиты вполне можно отнести в группу идиопатических эозинофилий, а радиационные и токсические лёгочные эозинофилии — в группу вторичных. Нужно также иметь в виду, что наряду с АБЛА возможен и другой аллергический бронхолёгочный микоз — АБЛА-подобный синдром, обусловленный не *Aspergillus fumigatus*, а другим родом грибов. В мире зарегистрировано около 150 случаев такого неаспергиллёзного плесневого микоза.

#### Характеристика основных вариантов эозинофильной пневмонии

**Синдром Леффлера.** Некоторая путаница в терминологии характерна и для наиболее распространённой — простой — формы ЭП, или синдрома Леффлера (Лёффлера; Löffler's syndrome). Иногда простая ЭП относится к идиопатическим лёгочным эозинофилиям (см. выше), но чаще термины «простая ЭП» и «синдром Леффлера» объединяют для обозначения ЭП с известной этиологией. Впервые такую форму ЭП описал профессор Цюрихского университета Вильгельм Леффлер в 1932 г. [6], представив 4 пациентов с минимальными клиническими проявлениями со стороны дыхательных путей, гиперэозинофилией и самостоятельно разрешающимися инфильтратами, диагностированными по данным рентгенографии. Основной этиологический фактор этого заболевания — паразитарная (гельминтная) инвазия (аскариды, острицы, токсокары,

анкилостомы, стронгилоиды и др.). Это наиболее частая причина ЭП во всём мире. В исходном описании синдрома было упомянуто инфицирование *Ascaris*. Известны случаи синдрома Леффлера при инвазии простейшими (токсоплазма, амёбы).

ЭП, индуцированную лекарствами, также относят к синдрому Леффлера. Иногда в эту же группу включают микогенную ЭП (ЭП в рамках АБЛА). Однако правильнее её рассматривать отдельно в соответствии с вышеприведёнными классификациями.

Гельминты могут привести к развитию ЭП при инвазии в лёгкие, транзитном присутствии в лёгких в рамках жизненного цикла или при попадании в лёгочную ткань через кровоток. Описан случай массового заболевания ЭП вследствие инфицирования аскаридами при употреблении салата.

При ЭП, вызванной аскаридами, инфицирование происходит фекально-оральным путём. При стронгилоидозе и анкилостомах — через кожу. Дальнейший путь гельминтов одинаков: оседая в кишечнике, они выделяют яйца, затем личинки, проникающие через венозный кровоток к лёгким, мигрируют через бронхи и трахею, снова попадая в тонкий кишечник. Лёгочные симптомы в основном возникают во время миграции в лёгкие. Лёгочная двуустка (*Paragonimus*) обычно передаётся при употреблении в пищу сырых или недоваренных морепродуктов, в частности крабов и раков, которые служат вторичными хозяевами в жизненном цикле организма.

Простая ЭП имеет следующую клиническую картину:

- незначительные бронхолёгочные симптомы: сухой или малопродуктивный кашель, иногда повышение температуры тела, слабость и потливость, ощущение лёгкой болезненности в области трахеи, которую связывают с раздражением слизистой оболочки трахеи при транзитном прохождении там личинок аскарид или других гельминтов; аускультативно — скудные хрипы в грудной клетке, возможно появление лёгких симптомов бронхиальной обструкции; возможно и бессимптомное течение;
- при рентгенографии лёгких выявляются летучие инфильтраты округлой или овальной формы в обоих лёгочных полях, чаще расположенные субплеврально, разрешающиеся без формирования рубцовых изменений в лёгочной ткани;
- повышение уровня эозинофилов в крови и мокроте, повышение уровня общего IgE.

Характерно лёгкое течение заболевания, возможно самостоятельное разрешение процесса через несколько дней или недель. В случае гельминтоза эффективны противогельминтные препараты. Редко возникающее затяжное течение болезни связано с включением в процесс иммунокомплексных реакций.

**Синдром Вайнгартена.** К паразитарным лёгочным эозинофилиям относят также тропическую эозинофилию, или синдром Вайнгартена (Weingarten's syndrome) [7]. Заболевание, проявляющееся гиперэозинофилией, спастическим бронхитом, лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, очаговыми инфильтративными изменениями в лёгких, вызывают круглые черви филярии. Встречается в странах всех континентов с тропическим и субтропическим климатом.

**Хроническая ЭП** обычно расценивается как идиопатическая, т.е. заболевание с неизвестной этиологией. Некоторые авторы указывают на возможную этиологическую роль лекарственных препаратов. Хроническая ЭП составляет менее 3% случаев различных интерстициальных заболеваний. Однако это наиболее распространённая ЭП в нетропических регионах, для которых в целом нехарактерны паразитарные инфекции. Болезнь встречается в любой возрастной группе, но редко у детей. В 2 раза чаще болеют женщины, средний возраст на момент постановки диагноза — 45 лет. До 2/3 пациентов в анамнезе имеют астму и/или атопию, экзему, полипоз носа, крапивницу [8]. Большинство пациентов — некурящие (курильщиков около 10%), что контрастирует с острой ЭП (см. ниже), при которой гораздо чаще в анамнезе отмечено курение. Имеются также сведения о предшествующей лучевой терапии рака груди как предрасполагающем факторе.

Термин «хроническая ЭП» был введён в клиническую практику в 1969 г., когда С.В. Carrington с соавт. [9] описали группу из 9 больных женщин с общими клиническими проявлениями (снижение массы тела, ночной пот, прогрессирующая одышка), из них шестеро страдали бронхиальной астмой, характер течения которой существенно изменился — присоединились симптомы общей интоксикации. Выявленные лёгочные инфильтраты, расположенные по периферии и имитирующие наличие жидкости в плевральной полости, в отличие от простой ЭП спонтанно не разрешались.

В научной литературе можно встретить термин «синдром Лера–Киндберга» [10], которым принято обозначать хроническую ЭП с плевральным выпотом и некоторыми особенностями клинической картины: внезапным и острым началом болезни; септической температурой, которая держится неделями; нередко ознобом с потливостью; выраженными катаральными явлениями; эозинофилией и лейкоцитозом. Течение болезни хроническое, но прогноз благоприятный.

В настоящее время основными общепризнанными клиническими проявлениями хронической ЭП являются:

- кашель (иногда с мокротой, редко кровохарканье), одышка, повышение температуры тела, потливость, отсутствие аппетита, снижение

массы тела в течение нескольких недель или месяцев;

- повышенное количество эозинофилов в периферической крови, мокроте и бронхоальвеолярном лаваже (в лаваже всегда более 25%);
- периферические (преимущественно в области верхушек лёгких, аксиллярно) облаковидные инфильтраты при рентгенографии органов грудной клетки, иногда феномен матового стекла, редко — плевральный выпот.

Приблизительно в 50% случаев хроническая ЭП возникает у больных бронхиальной астмой.

В гистологической картине — скопления эозинофилов и лимфоцитов в альвеолах и интерстиции, интерстициальный фиброз без сопутствующего артериита.

Основной метод лечения — длительное (более месяца) применение глюкокортикоидов. Клиническая и рентгенологическая положительная динамика наблюдается уже в первые дни лечения. Ответ на стероиды — обычно резкое улучшение симптомов в течение 24–48 ч — помогает подтвердить диагноз. Однако необходимо учитывать возможность быстрого рецидива болезни в случае преждевременной отмены глюкокортикоидов. Однако даже при адекватной продолжительности лечения у большинства больных хронической ЭП в течение ближайших месяцев или года болезнь рецидивирует. Строго говоря, клиническое течение болезни позволяет говорить не о хронической пневмонии, а о рецидивирующей пневмонии с подострым течением. Рецидив не указывает на отсутствие эффекта терапии, худший прогноз или более тяжёлое течение. Пациенты продолжают отвечать на кортикостероиды, как и раньше. Терапия кортикостероидами после постановки диагноза обязательна, поскольку менее 10% пациентов выздоравливают спонтанно. Кроме того, хроническая ЭП иногда приводит к необратимому фиброзу, хотя смертельный исход крайне редок.

В качестве альтернативной терапии рассматривается использование моноклональных антител. Описаны единичные и относительно успешные случаи применения омализумаба (анти-IgE), меполизумаба, реслизумаба (анти-ИЛ-5) [11]. Потенциально возможно применение дупилумаба (анти-ИЛ-4 в комбинации с анти-ИЛ-13). Другие потенциальные мишени терапии — ИЛ-25, ИЛ-33, которые в основном продуцируются эпителиальными клетками дыхательных путей и индуцируют выработку цитокинов Th2-типа, включая ИЛ-5 и ИЛ-13.

В то же время диагноз хронической ЭП иногда ошибочно ставится больным с синдромом Чарджа–Стросс, и при проведении биологической терапии нельзя забывать о возможности демаскировки синдрома Чарджа–Стросс при отмене глюкокортикоидов у этих пациентов [12].

**Острая ЭП** — заболевание неизвестной этиологии, характеризуемое острой фебрильной гипоксической дыхательной недостаточностью, ассоциированной с диффузными инфильтратами на рентгенограмме и лёгочной эозинофилией, — впервые описано J.N. Allen и соавт. относительно недавно — в 1989 г. [13, 14]. Острая ЭП принципиально отличается от простой и хронической ЭП тяжестью течения, острой, быстро развивающейся дыхательной недостаточностью.

Случаи заболевания довольно редки. Учитывая клинические проявления, маловероятно попадание такого пациента к аллергологу-иммунологу, скорее, с ним встретится врач скорой медицинской помощи, врач общей практики (участковый терапевт), пульмонолог.

Этиология острой ЭП остаётся неизвестной (идиопатическая лёгочная эозинофилия), но предполагается острая реакция гиперчувствительности на неустановленный ингаляционный антиген у здорового человека. Существует сильная корреляция между курением сигарет, особенно недавним дебютом курения, и развитием болезни. В одном из исследований 32 из 33 пациентов были курильщиками в начале болезни, 21 пациент начал курить в течение 1 мес до начала заболевания, а у 6 других в последнее время наблюдалось значительное увеличение количества выкуриваемых сигарет [15]. Триггером могут выступать самые разнообразные поллютанты: из описанных — очистка коптильни, цистерн; исследования пещер; мотокросс в пыльных условиях; ремонт дома; воздействие слезоточивого газа. Описана острая ЭП у пожарного Нью-Йорка при воздействии пыли от взрыва Центра международной торговли, а также у американских солдат в Ираке после песчаных бурь.

Предполагается, что патогенез воспалительного каскада острой ЭП может быть различным [16]. Некоторые инфекционные патогены могут вызывать ЭП путём непосредственного воздействия на клетки дыхательных путей и паренхимы лёгких с последующим продуцированием цитокинов и хемокинов, ответственных за привлечение эозинофилов. Центральным звеном реакции на антиген (аллерген, инфекционный патоген, ингаляционный токсин), повреждающим эпителиальные клетки, является продукция ИЛ-33. Уровень цитокина значительно повышен у пациентов с острой ЭП. Определённые грибы или паразиты, воздействуя на альвеолярные эпителиальные клетки, вызывают секрецию ИЛ-33 и тимусного стромального лимфопоэтина (TSLR), которые являются мощными индукторами врождённых лимфоидных клеток 2-го типа, соответственно, опосредующих иммунный ответ 2-го типа. При вдыхании сигаретного дыма дополнительно к ИЛ-33 стимулируется продукция ИЛ-8 из активированных эпителиальных клеток, что приводит к активации

нейтрофилов, макрофагов/дендритных клеток.

Патогенез острой ЭП, спровоцированной лекарственными препаратами, ещё менее изучен. Показано, что лекарства, воздействуя на эндотелий, стимулируют выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), активирующего макрофаги/дендритные клетки.

Таким образом, у предрасположенных людей, предположительно, в ответ на триггер происходит каскад иммунных событий, приводящий к генерации цитокинов с последующим массовым привлечением и активацией эозинофилов в лёгких. Повреждение эпителиальных, а также эндотелиальных клеток может вызвать устойчивую продукцию ИЛ-33, а привлечение и активация врождённых лимфоидных клеток 2-го типа в слизистой оболочке дыхательных путей может привести к быстрой генерации Th2-поляризирующих цитокинов (ИЛ-5 и ИЛ-13), которые дополнительно усиливают привлечение и активацию эозинофилов в повреждённом лёгком.

Клинические проявления могут напоминать респираторный дистресс-синдром взрослых, характеризующийся острой дыхательной недостаточностью на фоне диффузной инфильтрации, отёка, альвеолярного коллапса, или десквамативную интерстициальную пневмонию (ассоциированное с курением воспаление лёгких с выраженной мононуклеарной инфильтрацией).

Основные клинические проявления:

- миалгия, повышение температуры тела, боль в грудной клетке с быстрым возникновением и нарастанием одышки; аускультативно — крепитирующие хрипы;
- интенсивные инфильтраты при рентгенографии разнообразной локализации, двусторонние, распространяющиеся как на альвеолярное, так и интерстициальное пространство, преимущественно в верхних отделах лёгких, возможен экссудативный плеврит (чаще двусторонний);
- количество эозинофилов в периферической крови может быть нормальным в первые дни болезни, но в бронхоальвеолярном лаваже отмечается значительное повышение уровня эозинофилов;
- нет сопутствующей бронхиальной астмы, нет инфекционного фактора возникшей пневмонии;
- отличный эффект от применения глюкокортикоидов (разрешение инфильтратов в лёгких в течение нескольких дней). В первые дни заболевания может возникнуть необходимость в искусственной вентиляции лёгких.

Заболевание может встретиться в любом возрасте, но чаще всего заболевают пациенты в возрасте от 20 до 40 лет при значительном преобладании мужчин.

**Лекарственная ЭП, или ЭП, индуцированная медикаментами**, — вариант заболевания, который обычно относят к простой ЭП (синдрому Леффлера). Возникает при контакте с лекарствами и токсинами, как вдыхаемыми, так и принимаемыми внутрь [17]. При анализе случаев лекарственно-индуцированной ЭП у 196 пациентов [18] задействованными оказались почти все классы лекарственных препаратов, однако чаще других указывались антибиотики, нестероидные противовоспалительные и противоэпилептические препараты: по частоте назначения лидировали даптомицин, месалазин, миноциклин, сульфасалазин и нитрофурантоин. Описаны реакции на тиазиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тестостерон, Гексэстрол, хлорпропамид, трициклические антидепрессанты, этамбутол, изониазид, ПАСК. В практической деятельности в случае возникновения эозинофилии с лёгочными инфильтратами следует внимательно проанализировать любую медикаментозную терапию, применённую пациентом в течение нескольких недель до дебюта ЭП. Теоретически ЭП может развиваться на новый препарат при отсутствии в инструкции указаний на этот побочный эффект. Так случилось с зарегистрированным в 2006 г. даптомицином (антибиотик для лечения тяжёлых инфекций кожи и мягких тканей, инфекционного эндокардита с бактериемией, вызванной золотистым стафилококком). Через несколько лет в инструкцию было введено дополнение о возможности развития ЭП, хотя и с очень низкой частотой ( $<1/10000$ ): «В большинстве случаев у пациентов развилась лихорадка, одышка, дыхательная недостаточность и диффузные инфильтраты в лёгких. Большинство симптомов заболевания появилось после более чем 2 нед. лечения. Улучшение у пациентов отмечалось, когда терапия была прекращена и начато лечение стероидами. Было отмечено повторное развитие эозинофильной пневмонии при повторном применении».

Возможна также реакция на наркотики (кокаин, героин), триптофан, никель, цинк.

Клинически медикаментозная ЭП может протекать бессимптомно либо с клиническими проявлениями простой ЭП. В некоторых случаях присоединяется бронхиальная обструкция, иногда — тяжёлая дыхательная недостаточность. Лекарственная ЭП у некоторых пациентов может сочетаться с различными внелёгочными проявлениями (кожными, артритом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и т.д.). Тяжёлые реакции на медикаменты (синдром Стивенса—Джонсона и др.) рассматривать в рамках лёгочных эозинофилий нецелесообразно.

Рентгенологически (мультиспиральная компьютерная томография лёгких) при лекарственно-индуцированной ЭП выявляются неспецифические признаки: периферические участки инфильтратив-

ного уплотнения лёгочной ткани, симптом матового стекла. Гистологическая картина представлена скоплениями эозинофилов и макрофагов в просвете альвеол, в редких случаях — лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках и прилегающем интерстиции.

Диагноз ЭП, индуцированной лекарствами, основывается на факте использования лекарственного средства без какой-либо другой очевидной причины ЭП. При этом после отмены подозреваемого препарата ЭП регрессирует. Для постановки окончательного диагноза необходимо повторно ввести лекарство (провокационный тест в условиях стационара) и оценить, рецидивирует ли поражение лёгких, хотя для подавляющего большинства клинических случаев это нецелесообразно.

В некоторых случаях трудно однозначно сказать, что явилось причиной развития ЭП — медикамент, лучевая терапия, паранеопластическая реакция. Описан случай возникновения ЭП у 49-летней пациентки, получавшей терапию трастузумабом (моноклональное антитело) и лучевую терапию по поводу рака груди [19]. Через 2 мес после лучевой терапии у пациентки появились продуктивный кашель, прогрессирующая одышка, периодические хрипы и боль в груди слева. При компьютерной томографии были выявлены лёгочные инфильтраты; трансбронхиальная биопсия левой верхней доли определила значительное увеличение количества эозинофилов без признаков инфекции. На фоне перорального приёма преднизолона в течение 2 нед. отмечена положительная динамика, а через 6 мес — отсутствие жалоб и рецидивов поражения лёгких. Авторы охарактеризовали заболевание как хроническую ЭП с ятрогенным генезом.

Примером токсической реакции является зарегистрированный и описанный в 1981 г. в Испании синдром токсического масла: употребление в пищу предназначенного для промышленных целей рапсового масла (под видом оливкового) привело к заболеванию около 20 тыс. человек со смертностью более 1,5%. Клинически синдром проявился в виде кашля, лихорадки, кожной сыпи, миалгии и эозинофилии [20].

В 1989 г. в США описана реакция, расценённая как токсическая, у длительно принимавших в больших дозах L-триптофан в качестве седативного средства. Реакция проявлялась эозинофилией, генерализованной миалгией, кашлем, одышкой, двусторонними лёгочными инфильтратами. В дальнейшем такая реакция стала обозначаться как синдром эозинофилии-миалгии [21].

Синдром Чарджа—Стросса (ChARGE-Strauss syndrome) — некротизирующий васкулит (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом) — представляет собой эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных

путей. В 2012 г. заболевание получило новое название — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом — и было отнесено к группе ANCA-ассоциированных васкулитов (от anti-neutrophil cytoplasmic antibody — *антитела к цитоплазме нейтрофилов*).

Хотя антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) против миелопероксидазы часто встречаются при этом синдроме, неясно, действительно ли он относится к аутоиммунной патологии. Вероятно, существует важная роль Т-клеток в патогенезе синдрома, при этом Th2-воспаление представляет собой его важный компонент [22]. Однако факторы, которые отличают синдром Чарджа—Стресс от других Th2-управляемых эозинофильных процессов, остаются не полностью изученными. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования применения меполизумаба [23] дают основание предполагать, что лечение моноклональными антителами к ИЛ-5 будет эффективным. Синдром протекает в 3 этапа: вначале могут отмечаться симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы, которая на следующем этапе принимает тяжёлую форму и может сочетаться с высокой эозинофилией, эозинофильной инфильтрацией за пределами лёгких. Один из признаков, когда можно заподозрить эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, — это переход ранее контролируемой астмы в неконтролируемую, резистентную к стандартным методам терапии. Кульминация болезни — клинически мультиорганный патология с признаками поражения сердца, центральной нервной системы, моно- и полиневритами, полисерозитами, поражением кожных покровов. Поражение почек нехарактерно.

Имеются сообщения о связи приёма некоторых противоастматических препаратов (антилейкотриеновых, ингаляционных кортикостероидов, омализумаба) с развитием синдрома Чарджа—Стресс. Однако, наиболее вероятно, что эти препараты не являются причиной дебюта синдрома: скорее, синдром имел уже начальную стадию развития, а препараты для лечения астмы лишь усугубили его прогрессирование, либо дебют синдрома совпал с отменой или снижением дозы кортикостероидов, что, в свою очередь, демаскирует начальные проявления синдрома [24].

Среди вторичных ЭП с известной этиологией в практике аллерголога-иммунолога следует отметить *аллергический бронхолёгочный аспергиллёз*, который, как правило, встречается у больных бронхиальной астмой. Астма является и одним из критериев АБЛА. Другие критерии — собственно ЭП (мигрирующие инфильтраты на R-грамме или компьютерной томограмме лёгких), проксимальные бронхоэктазы, эозинофилия, увеличение концентрации обще-

го IgE в сыворотке крови, выявление IgE и IgG к *Aspergillus* spp. в сыворотке крови; положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus* spp. (высокая диагностическая чувствительность, но низкая специфичность), отхождение слизистых пробок и выделение *Aspergillus* spp. из мокроты и бронхоальвеолярного смыва, при этом ЭП присутствует в острой фазе или при обострении болезни.

### Дифференциальная диагностика эозинофильной пневмонии

Проводя дифференциальную диагностику при лёгочной эозинофилии, безусловно, необходимо уточнить наличие или отсутствие бронхиальной астмы, наличие в прошлом симптомов лёгочной эозинофилии. Далее исключают гельминтозы и собирают тщательный медикаментозный анамнез. Среди инструментальных методов исследования особое значение имеют рентгенография грудной клетки, компьютерная томография.

В случае если пациент пребывает в эндемичной паразитарной зоне, необходимо рассмотреть возможность тропической лёгочной эозинофилии. Если у пациента неконтролируемая астма (или ранее контролируемая астма стала протекать гораздо тяжелее) — нужно подумать об АБЛА. При васкулите с поражением нескольких органов (сердце, кожа, нейропатия) вероятен аутоиммунный генез лёгочной эозинофилии. В случае отсутствия очевидной причины следует тщательно исключать лекарственную ЭП.

Клиническая картина хронической ЭП и синдрома Чарджа—Стресс могут быть схожи на начальных этапах. Более того, некоторые авторы считают, что хроническую ЭП можно рассматривать как более благоприятную разновидность этой системной патологии либо как начальный этап аутоиммунного поражения.

Для обозначения ЭП в практической деятельности правомерными могут быть такие варианты диагноза:

- Гельминтоз (аскаридоз). Эозинофильная пневмония (синдром Леффлера);
- Простая идиопатическая эозинофильная пневмония;
- Хроническая эозинофильная пневмония;
- Бронхиальная астма. Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз. Эозинофильная пневмония;
- Острая эозинофильная пневмония;
- Основное заболевание (например, онкогематология, опухоль в случае паранеопластической реакции или осложнения лучевой терапии). Эозинофильная пневмония (аналогично можно структурировать диагноз при лекарственной непереносимости и токсических реакциях).

## Заключение

Таким образом, в клинической практике врача аллерголога-иммунолога ЭП может встречаться чаще, чем болезнь диагностируется фактически. ЭП часто ассоциирована с аллергией, но не обязательно — с атопией. ЭП — это группа заболеваний различного генеза. Однако вероятность обращения пациента к аллергологу очень высока при любом происхождении болезни, т.к. ярким признаком заболевания является эозинофилия. Так, при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом и дебют заболевания, и достаточно продолжительный период его развития клинически почти полностью соответствуют картине аллергического ринита и бронхиальной астмы. В подавляющем большинстве случаев эозинофильной пневмонии при обращении пациента к аллергологу-иммунологу специалист может и должен его лечить, при необходимости перенаправляя, например, к ревматологу.

Наши представления об ЭП исторически углублялись и расширялись, и на сегодняшний день уже можно говорить о достаточно целостном, хотя и не исчерпывающем понимании этого явления. Несмотря на то, что, по современным представлениям, ЭП является частью более общего целого — лёгочных эозинофилий, в практической деятельности удобнее и правильнее использовать термин «эозинофильная пневмония» без упоминания о «лёгочной эозинофилии». В то же время, если в диагнозе будет звучать «лёгочная эозинофилия» в контексте с основным заболеванием (например, «гельминтоз; лёгочная эозинофилия»), то это также не будет ошибкой.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The author declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

**Author contribution.** The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting

and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Аргомасова А.В. Аллергические заболевания. Серия: Библиотека практического врача. Важнейшие вопросы внутренней медицины. Москва : Медицина, 1991. 368 с.
2. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Эозинофилия легких // Практическая пульмонология. 2016. № 1. С. 56–60.
3. Rose D.M., Hrnair D.E. Primary eosinophilic lung diseases // Allergy Asthma Proc. 2013. Vol. 34, N 1. P. 19–25. doi: 10.2500/aap.2013.34.3628
4. Crowe M., Robinson D., Sagar M., et al. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives // Ther Clin Risk Manag. 2019. Vol. 15. P. 397–403. doi: 10.2147/TCRM.S157882
5. Jeong Y.J., Kim K.I., Seo I.J., et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview // Radiographics. 2007. Vol. 27, N 3. P. 617–637. doi: 10.1148/rg.273065051
6. Löffler W. Zur differentialdiagnose der lungeninfiltrierungen II. Ueber fluchtige succedaninfiltrate (mit Eosinophilie) // Beitr Klin Tuberk. 1932. Vol. 79. P. 368–382. doi: 10.1007/bf02079221
7. Weingarten R.J. Tropical eosinophilia // Lancet. 1943. Vol. 241. P. 103–105. doi: 10.1016/s0140-6736, N 00)70615-5
8. Cottin V. Diseases Elung. Eosinophilic lung diseases // Clin Chest Med. 2016. Vol. 37, N 3. P. 535–556. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.015
9. Carrington C.B., Addington W.W., Goff A.M., et al. Chronic eosinophilic pneumonia // N Engl J Med. 1969. Vol. 280, N 15. P. 787–798. doi: 10.1056/nejm196904102801501
10. Leon-Kindberg M., Adida P., Rosenthal L. Pneumopathie et eosinophiles // Presse Med (Paris). 1940. Vol. 48. P. 277–278.
11. To M., Kono Y., Yamawaki S., et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab // J Allergy Clin Immunol Pract. 2018. Vol. 6, N 5. P. 1746–1748.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.017
12. Kaya H., Gümüş S., Uçar E. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia // Chest. 2012. Vol. 142, N 2. P. 513–516. doi: 10.1378/chest.11-1881
13. Allen J.N., Pacht E.R., Gadek J.E., Davis W.B. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure // N Engl J Med. 1989. Vol. 321, N 9. P. 569–574. doi: 10.1056/nejm198908313210903
14. Badesch D.B., King T.E., Schwarz M.I. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? // Am Rev Respir Dis. 1989. Vol. 139, N 1. P. 249–252. doi: 10.1164/ajrccm/139.1.249
15. Uchiyama H., Suda T., Nakamura Y., et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia // Chest. 2008. Vol. 133, N 5. P. 1174–1180. doi: 10.1378/chest.07-2669
16. De Giacomi F., Vassallo R., Yi E.S., Ryu J.H. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management // Am J Respir Crit Care Med. 2018. Vol. 197, N 6. P. 728–736. doi: 10.1164/rccm.201710-1967CI
17. Solomon J., Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia // Semin Respir Crit Care Med. 2006. Vol. 27, N 2. P. 192–197. doi: 10.1055/s-2006-939522



18. Bartal C., Sagy I., Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia // *Medicine*. 2018. Vol. 97, N 4. P. e9688. doi: 10.1097/MD.0000000000009688
19. Jin F., Wang S.T. Chronic eosinophilic pneumonia after trastuzumab and radiation therapy for breast cancer // *Medicine*. 2019. Vol. 98, N 1. P. e14017. doi: 10.1097/MD.00000000000014017
20. Alonso R.A., Zea-Mendoza A.C., Salazar-Vallinas J.M., et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma // *Semin Arthr Rheum*. 1986. Vol. 15, N 3. P. 200–212. doi: 10.1016/0049-0172(86)90017-x
21. Allen J.A., Peterson A., Sufit R., et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan // *Arthr Rheum*. 2011. Vol. 63, N 11. P. 3633–3639. doi: 10.1002/art.30514
22. Dallos T., Heiland G., Strehl J., et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome // *Arthritis Rheum*. 2010. Vol. 62, N 11. P. 3496–3503. doi: 10.1002/art.27678
23. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D., et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 20. P. 1921–1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
24. Wechsler M.E. Pulmonary eosinophilic syndromes // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007. Vol. 27, N 3. P. 477–492. doi: 10.1016/j.iac.2007.07.005
9. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med*. 1969;280(15):787–798. doi: 10.1056/nejm196904102801501
10. Leon-Kindberg M, Adida P, Rosenthal L. Pneumopathie et eosinophiles. *Presse Med (Paris)* 1940;48:277–278.
11. To M, Kono Y, Yamawaki S, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1746–1748.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.017
12. Kaya H, Gümüş S, Uçar E. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2012;142(2):513–516. doi: 10.1378/chest.11-1881
13. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med*. 1989;321(9):569–574. doi: 10.1056/nejm198908313210903
14. Badesch DB, King TE Jr, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(1):249–252. doi: 10.1164/ajrccm/139.1.249
15. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2008;133(5):1174–1180. doi: 10.1378/chest.07-2669
16. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):728–736. doi: 10.1164/rccm.201710-1967CI
17. Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:192–197. doi: 10.1055/s-2006-939522
18. Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia. *Medicine*. 2018;97(4):e9688. doi: 10.1097/MD.0000000000009688
19. Jin F, Wang ST. Chronic eosinophilic pneumonia after trastuzumab and radiation therapy for breast cancer. *Medicine*. 2019;98(1):e14017. doi: 10.1097/MD.00000000000014017
20. Alonso RA, Zea-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthr Rheum*. 1986;15(3):200–212. doi: 10.1016/0049-0172(86)90017-x
21. Allen JA, Peterson A, Sufit R, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthr Rheum*. 2011;63(11):3633–3639. doi: 10.1002/art.30514
22. Dallos T, Heiland G, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3496–3503. doi: 10.1002/art.27678
23. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921–1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
24. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2007;27(3):477–492. doi: 10.1016/j.iac.2007.07.005

## REFERENCES

1. Pytskiy VI, Adrianova NV, Artomasova AV. Allergic diseases. Series: Library of the practical doctor. The most important issues of internal medicine. Moscow: Meditsina; 1991. 368 p. (In Russ).
2. Samsonova MV, Chernyaev AL. Eosinophilia of the lungs. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2016;(1):56–60. (In Russ).
3. Rose DM, Hrnair DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):19–25. doi: 10.2500/aap.2013.34.3628
4. Crowe M, Robinson D, Sagar M, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:397–403. doi: 10.2147/TCRM.S157882
5. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics*. 2007;27(3):617–637. doi: 10.1148/rg.273065051
6. Löffler W. Zur differentialdiagnose der lungeninfiltrierungen II. Ueber fluchtige succedaninfiltrate (mit Eosinophilie). *Beitr Klin Tuberk*. 1932;79:368–382. doi: 10.1007/bf02079221
7. Weingarten RJ. Tropical eosinophilia. *Lancet*. 1943;241:103–105. doi: 10.1016/s0140-6736(00)70615-5
8. Cottin V. Diseases Elung. Eosinophilic lung diseases. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):535–556. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.015

## ОБ АВТОРЕ

**Царёв Сергей Владимирович**, д.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2235-243X>;  
eLibrary SPIN: 4590-9457; e-mail: sv.tsarev@nrcki.ru

## AUTHOR INFO

**Sergey V. Tsarev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant professor;  
address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522,  
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2235-243X>;  
eLibrary SPIN: 4590-9457; e-mail: sv.tsarev@nrcki.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1406>

## **Развитие концепции экспосома в оценке взаимодействия между внутренней и внешней средой при аллергии**

© Н.Г. Астафьева

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

### **АННОТАЦИЯ.**

Публикация продолжает серию образовательных обзоров/лекций РААКИ в области аллергологии и иммунологии для аллергологов-иммунологов и практикующих врачей разных специальностей. В настоящей статье представлены современные данные об инновационных подходах к изучению сложного взаимодействия генетических и негенетических факторов окружающей среды при аллергии. Для определения эффективных вмешательств, снижения рисков аллергии в дополнение к геномно-ориентированной модели изучения болезней человека важно развивать экспосомориентированные проекты. Концепция по изучению экспосома может быть интегрирована в существующие исследовательские программы, которые имеют решающее значение для формирования новых подходов к лечению и профилактике аллергии.

**Ключевые слова:** экспосом; окружающая среда; аллергические заболевания

**Для цитирования:** Астафьева Н.Г. Развитие концепции экспосома в оценке взаимодействия между внутренней и внешней средой при аллергии // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 41–55. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1406>

## **Development of the concept of exosome in assessing the interaction between the internal and external environment in allergy**

© N.G. Astafyeva

Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation State Educational Institution of Higher Professional Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

### **ABSTRACT.**

This publication extends RAACI education in the field of allergology and immunology for allergologists, immunologists and other specialists, as well as for practitioners. It presents recent data and innovative approaches to the study of complex interactions of genetic, non-genetic and environment factors in allergies. It explains the importance of exposome-oriented approaches aimed to increase the treatment effectiveness and to decrease risks of allergy in addition to genome-oriented models of human diseases. Exposome concepts can be integrated into existing research programmes which are crucial in shaping new approaches to allergy treatment and prevention

**Keywords:** exposome; environment; allergic disease

**For citation:** Astafyeva NG. Development of the concept of exposome in assessing the interaction between the internal and external environment in allergy. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):41–55. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1406>

Статья поступила 02.11.2020  
Received: 02.11.2020

Принята к печати 29.01.2021  
Accepted: 29.01.2021

Опубликована 18.02.2021  
Published: 18.02.2021

### **Введение**

Важнейшей жизненной ценностью человека является здоровье, а проблемы его сохранения приобретают особую значимость для всего человечества в связи с обострением в последнее время экологической, демографической ситуации, истощением ресурсов, глобальными эпидемиями, включая пандемию коронавируса COVID-19 в 2020 г. Много-

образии глобальных проблем поражает, темпы развития их устрашающие.

Проблемы сохранения здоровья, увеличения продолжительности жизни и активности в течение всего жизненного цикла затрагивают каждого человека, живущего на Земле — а это по меньшей мере 7 809 320 722 человека (общее число людей, живущих на Земле, по данным Всемирного докла-

да о старении и здоровье Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)<sup>1</sup>.

Статистика здоровья населения свидетельствует о кризисе здоровья в мире. Хорошее состояние здоровья зависит от генетики, социального, экологического и духовного развития, а также здоровой окружающей среды. Наиболее хрупкими в условиях демографических, социально-экономических, медицинских, экологических кризисов и катастроф оказывается иммунная система человека.

Актуальность проблемы иммуноопосредованных и аллергических заболеваний обусловлена их продолжающимся ростом среди детей, подростков и взрослых (до 30–40% населения имеют одно или более аллергических заболеваний). Все чаще встречается поливалентная сенсibilизация: аллергия становится полиорганной, мультиморбидной. Масштабы аллергии расширяются вследствие появления новых факторов, неблагоприятно влияющих на здоровье, а также причин глобального (климат, радиация, озоновые дыры, загрязнённость воздуха, глобальное потепление и т.д.) и индивидуального (курение, наркотики, алкоголь, питание и т.п.) характера.

Высокая распространённость аллергических заболеваний во всём мире, их рост, тяжесть течения, недостаток проработанных рекомендаций по предотвращению новых случаев требуют других концептуальных подходов к изучению роли внутренних (генетических) и внешних факторов для улучшения стратегий, направленных на профилактику, особенно первичную, и лечение аллергии.

Здоровье индивидуума формируют два главных фактора — его генетика и окружающая среда. Чтобы понять сложность взаимодействия окружающей среды и генетики, недостаточно знать только условия жизни человека, качество его питания, стрессоустойчивость, социально-экономический статус, воздействие инфекционных агентов, влияние климата и различных классов внешних загрязнителей, аллергенов и пр., но следует учитывать также, как эти совокупные факторы уже с внутриутробного периода и до глубокой старости влияют на здоровье и развитие аллергии.

### **Омиксные технологии в изучении внутренних факторов здоровья**

Роль генетических факторов изучалась многими специалистами, однако мощный толчок к развитию передовых технологий в самых разных отраслях дала реализация международного проекта «Геном человека» (Human Genome Project, HGP). Международный научно-исследовательский проект стал крупнейшим международным сотрудничеством, проводившимся когда-либо в биологии. Он по-

зволил определить последовательность нуклеотидов, которые составляют ДНК, идентифицировать 20–25 тыс. генов в человеческом геноме.

Можно считать, что с момента успешного завершения проекта «Геном человека» (обобщённые результаты опубликованы в журнале *Nature* в 2001 г.) [1] началась постгеномная эпоха, предложившая новые подходы к вирусологии, иммунологии, фармакологии и медицине. Новые эффективные научные направления, так называемые омиксные технологии (по одинаковому окончанию *-omics*: геномика, протеомика, транскриптомика, метаболомика), изучают, как устроен геном (все ДНК организма). Транскриптом (по совокупности всех РНК-транскриптов) позволяет установить, какие клеточные процессы были активны в тот или иной момент времени. После геномики и транскриптомики следующий шаг в изучении биологических систем — протеомика (протеом — совокупность всех белков в данной клетке). Основная задача протеомики заключается в идентификации новых белков, определении того, как реализуется закодированная в организме информация, и как она преобразуется в структуру белков. Поскольку данные об экспрессии мРНК генов и данные протеомного анализа не раскрывают полностью всего того, что может происходить в клетке, на помощь приходит метаболомика, направленная на систематическое изучение уникальных химических «отпечатков пальцев», специфичных для процессов, протекающих в живых клетках, изучение их низкомолекулярных метаболитических профилей. Интегрирование данных протеомики, транскриптомики и метаболитической информации важно для более целостного представления о живых организмах, определения каких-то признаков организма, которые могут иметь значение для диагностики и лечения заболеваний.

Современная наука наряду с традиционными исследованиями единичных генов охватывает особенности всего генотипа (совокупности генов) конкретного пациента, что важно для развития персонализированной медицины. Ожидается, что лечение и диагностика пациентов с применением геномных методов будут более эффективными. Это связано с тем, что большинство социально значимых заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет, злокачественные опухоли, аллергия) зависят от совокупного эффекта многих генов. Если говорить о постгеномной медицине, то это ещё один шаг вперёд, позволяющий оценить, как функционирует геном человека в конкретных условиях его жизни.

По мере развития омиксных наук накапливаются большие массивы сложноорганизованных данных (Big Data), что приводит к тесному взаимодействию этой категории наук с биоинформатикой для обеспечения качественной статистической обработки и анализа сверхбольших массивов данных.

<sup>1</sup> Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: [www.who.int](http://www.who.int)

Таким образом, новые прорывные омикс-технологии — геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, метагеномика, синтез биологических и математических знаний — обеспечивают глубинное понимание биологического процесса на клеточном и молекулярном уровне. С развитием современных перечисленных биотехнологий существенно улучшаются процессы диагностики, лечения, прогнозирования конкретных заболеваний и понимания естественного течения процесса.

### Развитие эпигеномики и микробиомики

Для полного представления о механизмах развития заболевания, межклеточных взаимосвязях в организме важно принимать во внимание процессы фундаментального взаимодействия между внутренней и внешней средой, поэтому закономерно, что традиционные науки, изучающие геном и закодированную в нём информацию, дополняются эпигеномикой, микробиомикой, экспосомикой. Их совокупность формирует масштабный и в то же время уникальный профиль человека с беспрецедентным объёмом информации, которая по мере развития медицины будет становиться всё более доступной и полезной.

Связующим звеном между окружающим миром и генами, которое так долго искали учёные, стала эпигенетика.

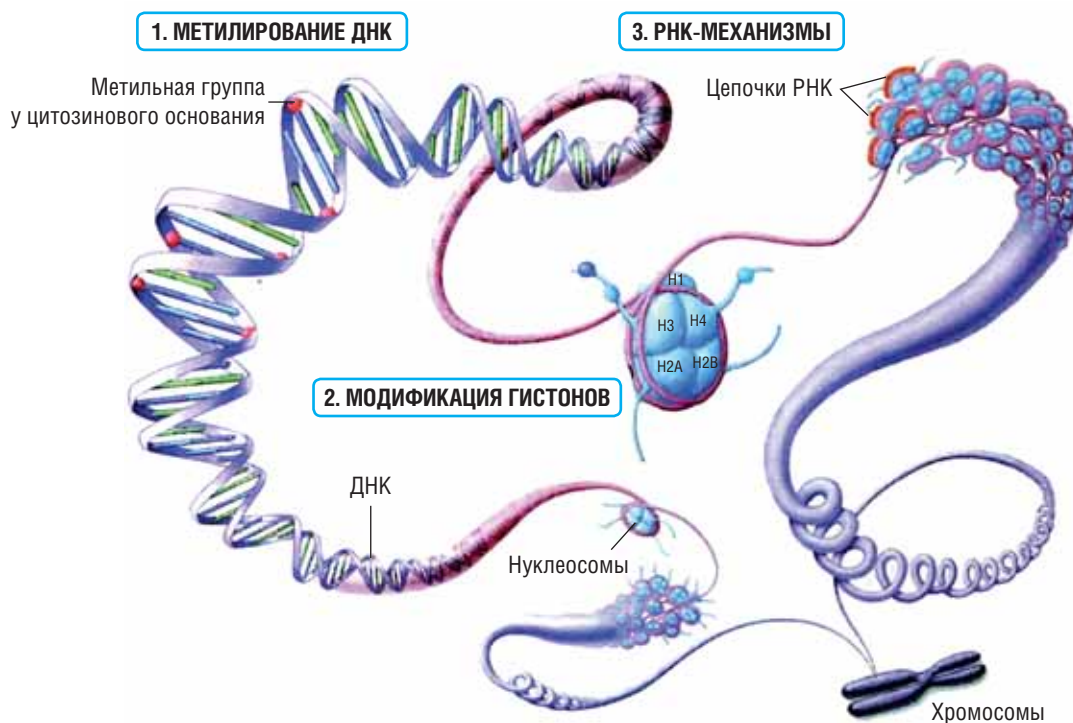
Широко известная фраза английского иммунолога, биолога, зоолога, лауреата Нобелевской премии сэра Питера Медавара (Peter Medawar) «Genetics proposes; epigenetics disposes» (генетика предполагает, а эпигенетика располагает) раскрывает особую роль эпигенетики, которая исследует краткосрочные и долгосрочные изменения в работе генов. Эпигенетика позволяет понять, как факторы окружающей среды, образ жизни воздействуют на ДНК. В ДНК в виде «кода» заключена вся наша генетическая информация. Гены — это участки ДНК, каждый из которых несёт информацию об одной молекуле белка или РНК, определяющей, как организм будет расти и функционировать. Гены человека имеют разную активность, некоторые из них неактивны или заблокированы, другие гены, несущие основную информацию о том, как должна быть устроена клетка, как ей следует функционировать, активны в течение всей жизни. «Режим» работы генов зависит от факторов внешней среды, которые могут включать одни гены (например, ответственные за формирование оптимального функционирования клеток) и выключать другие (например, несущие негативные последствия). При таких внешних воздействиях сама структура ДНК остаётся неизменной. В роли такого регулятора или своеобразного «командира», отдающего «приказы» генам усилить или ослабить свою активность, выступают эпигенетические механизмы. Процессы эпигене-

тической регуляции связаны с тремя важными событиями — метилированием ДНК, модификацией гистонов и микро-РНК (mRNA)-опосредованными изменениями (рис. 1, адаптировано [2]).

Метилирование ДНК (добавление метильной группы — одного атома углерода и трёх атомов водорода к цитозиновым основаниям ДНК) имеет наибольшее прикладное значение из всех эпигенетических механизмов, так как оно напрямую связано с пищевым рационом, эмоциональным статусом, мозговой деятельностью и другими внешними факторами. Метилирование ДНК может ограничить доступ к ДНК для транскрипции в mRNA.

Модификация гистона (присоединение или удаление ацетиловых групп) определяет накопление ДНК и способность клеток к доступу и чтению соответственной последовательности. Генная экспрессия может регулироваться на посттранскрипционном уровне с помощью mRNA.

Эпигенетика как новая научная дисциплина не сразу получила признание, хотя серьёзные исследования в этом направлении молекулярной биологии, инициированные английским генетиком Конрадом Уоддингтоном (Conrad Hal Waddington) [3], начались в 40-х годах прошлого столетия. Некоторые выводы, сделанные в то время, подрывали устоявшиеся в генетике догмы и не находили понимания и одобрения. Таким образом, потребовалось не одно десятилетие, прежде чем эпигенетика оформилась в самостоятельное отдельное направление биомедицины. Блестящие эксперименты, проведённые на рубеже тысячелетий, подтвердили важнейшую роль эпигенетических механизмов в регуляции генома, работе систем организма и подтвердили возможности эпигенетического наследования путём изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Главным отличием генетических и эпигенетических механизмов наследования является стабильность и воспроизводимость эффектов. В то время как генетическая информация относительно стабильна, эпигенетические «метки», как правило, обратимы [4]. Считается, что изучение даже одного генома (а все геномы клеток одинаковы) открывает путь к пониманию многих процессов в организме. Кроме этого, у каждого человека есть ещё тысячи разных эпигеномов, расшифровка которых приведёт к формированию новых подходов для диагностики, лечения, профилактики самых разных заболеваний, включая опухоли, инфицирование вирусом иммунодефицита человека, многие иммуноопосредованные и аллергические заболевания. Не вызывает сомнений, что таким образом генетика, омикс-технологии, эпигенетика вносят неоценимый вклад в биомедицинскую революцию XXI века. Новые научные направления стирают границы между человеком и внешней средой. К уже



**Рис. 1. Основные механизмы эпигенетических модификаций** (адаптировано [2]): представлены три важных процесса эпигенетической регуляции — метилирование ДНК (1); модификация гистона (2); генная экспрессия на посттранскрипционном уровне с помощью мРНК (3).

**Fig. 1. The main mechanisms of epigenetic modifications** (adapted [2]): 3 three important processes of epigenetic regulation are presented — DNA methylation (1); modification of histone (2); gene expression at the post-transcriptional level using mRNA (3).

известным фактам добавляется новая информация.

После реализации проекта изучения человеческого генома фундаментальные исследования были сосредоточены на расшифровке генов различных микробов, населяющих организм человека. Используя некоторые методы расшифровки ДНК, которые применяются в человеческой генетике, 200 учёных из 80 крупнейших научно-исследовательских центров США и других стран в течение 5 лет смогли расшифровать около 3 млн генов различных микроорганизмов, что примерно в 150 раз превышает набор генов человека. Эти прорывные работы стали возможными в связи с осуществлением проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP). Результаты создания своеобразной истории «переписи» микроорганизмов, проживающих на всех биотопах (местах обитания) человека, были опубликованы в июне 2012 г. в виде отчётов в журналах *Nature* и *Public Library of Science*.

Одновременно осуществлялись другие крупные международные многопрофильные проекты по изучению микробиома — II фаза HMP, известная как Проект интегративного микробиома человека (Integrative Human Microbiome Project, iHMP), Инициатива metaHIT (METAgonomics of the Human Intestinal Tract — Метагеномика кишечного тракта человека), Международный консорциум микробио-

ма человека (The International Human Microbiome Consortium). В России в рамках консорциума «Русский метагеном» шла реализация международного проекта «Исследование состава биоты желудочно-кишечного тракта человека» (Metagenomics of the Human Intestinal Tract Consortium, MetaHIT).

Информация по микробиому постоянно обновляется, дополняется и анализируется. Установлено, что микробиом регулирует временную организацию и функциональный исход транскрипции и эпигенетических программ, происходящих в организме хозяина. Суточная ритмика микрофлоры кишечника программирует колебания активности транскриптома хозяина.

Сегодня всё большее подтверждение находят концепции возможного целенаправленного регулирования различных процессов в организме. Эпигенетическая история, состав микробиома, другие события в организме человека подвержены постоянному воздействию факторов внешней среды (например, колебаниям температуры, влажности, количеству и качеству пищи и т.д.). Их совокупность может изменять морфологические и физиологические характеристики организмов, влиять на интенсивность выработки клетками специфических белков, от которых зависят особенности развития и поведения организма, его фенотип, появление новых свойств.

Формирование новых свойств особи может происходить благодаря наследственной и модификационной изменчивости. Наследственная (генотипическая) изменчивость связана с изменением самих генов или возникновением новых комбинаций генетического материала, и эти изменения наследуются. Модификационная (ненаследственная) изменчивость характеризует способность организмов с одинаковым генотипом развиваться по-разному в разных условиях окружающей среды. При этом изменяется фенотип (совокупность характеристик, присущих индивиду на определённой стадии развития), но не изменяется генотип. Для обозначения модификационной изменчивости в настоящее время преимущественно используется термин «фенотипическая пластичность».

Поскольку при многих известных заболеваниях отмечается нарушение эпигенетических механизмов при воздействии неблагоприятных факторов среды, то методы и стратегии устранения эпигенетических модификаций с помощью медикаментов или изменения образа жизни становятся перспективным подходом в лечении и профилактике распространённых болезней.

#### **Эволюция исследований по влиянию факторов среды на иммунное и респираторное здоровье на примере Саратовской области**

Влияние факторов окружающей среды на здоровье человека признавалось ещё со времён Гиппократа. Тем не менее накопленный к сегодняшнему дню массив фактов о воздействии окружающей среды на популяционное и индивидуальное здоровье можно рассматривать лишь в качестве первой ступени в расшифровке как отдельных факторов риска, так и совокупного их влияния на здоровье.

В многочисленных публикациях разного уровня обобщения и сложности представлены общепризнанные факторы воздействия, детальная характеристика вредных факторов среды обитания человека, их классификация (физические: шум, климат, свет, радиация, озоновые дыры, парниковый эффект и т.д.; химические: химические вещества, в том числе в воде, воздухе, продуктах питания; поллютанты, пыль, медикаменты, табак, аллергены, ирританты, пищевые добавки, консерванты и т.п.; биологические: бактерии, вирусы, паразиты, микроорганизмы; психосоциальные: стресс, снижение уровня жизни, отношения между людьми).

Повышенное внимание к связям между факторами окружающей среды и здоровьем как отдельного индивидуума, так и популяции в целом способствовало бурному развитию нового направления в клинической и фундаментальной медицине — расшифровке экологической обусловленности заболеваний человека.

#### *Системы мониторинга за внешними факторами среды*

Комплексные наблюдения за состоянием окружающей среды, компонентами природной среды, естественными экологическими системами, происходящими в них процессами и явлениями проводятся в разных странах. К концу XX века появилась многоцелевая информационная система долгосрочных наблюдений — мониторинг, созданная для оптимизации отношений человека с природой и экологической ориентации хозяйственной деятельности.

Масштабы систем мониторинга могут быть различными — точечные, локальные, региональные, национальные, глобальные.

К числу важнейших относится социально-гигиенический мониторинг. Так, в России это государственная система наблюдения, анализа, оценки и прогноза состояния здоровья населения и среды обитания человека, а также определения причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания. Социально-гигиенический мониторинг проводится на федеральном уровне, на уровне субъектов Российской Федерации, муниципальных образований для формирования единого информационного фонда данных на основе многолетних наблюдений за состоянием здоровья населения, физическими, химическими, биологическими и социальными факторами среды обитания, природно-климатическими факторами, структурой и качеством питания, безопасностью пищевых продуктов. Контроль за пищевыми продуктами направлен также на обеспечение безопасности продукции и кормов для сельскохозяйственных животных и птиц, их соответствия требованиям санитарных правил и ветеринарным нормам, недопущение попадания на стол потребителю недоброкачественной продукции, способной причинить вред здоровью. Но пища, безопасная для подавляющего большинства лиц в популяции, может становиться причиной аллергии у конкретного индивида. Пища может вызывать как истинную IgE-опосредованную аллергию, так и различные неиммунологические реакции, связанные с прямым высвобождением медиаторов или токсической активностью.

Наблюдения за окружающей средой включают непосредственный контроль качества пищевых продуктов, а также физический мониторинг (влияние разнообразных физических факторов на окружающую нас природу). Мониторинг, осуществляемый при помощи биоиндикаторов, можно рассматривать как истинный мониторинг. Оценка двух составляющих (химического и биологического мониторинга) есть основа экобиохимического мониторинга. Система наблюдения за химическими составляющими природного или антропогенного происхождения

является сутью химического мониторинга окружающей среды.

Глобальное загрязнение химического характера прямым образом влияет на человечество и может в будущем привести к экологической катастрофе. Углекислый газ и ледниковые испарения приведут к изменению климата, исчезновению континентов. Загрязнение окисью азота губительно для всех живых существ.

Установлено, что двуокись азота, двуокись серы, озон и частицы выхлопных газов у больных аллергией индуцируют синтез провоспалительных медиаторов GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-8 и растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1) эпителиальными клетками бронхов. Эти химические вещества индуцируют увеличение активных форм кислорода в дендритных и тучных клетках, влияют на хемотаксис нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, клеток врождённого иммунитета (ILC), что приводит к усилению продукции провоспалительных медиаторов.

Существование чёткой сезонной корреляции между загрязнителями воздуха и обострением астмы у детей Саратовской области показано на модели зимнего (индустриального) и летнего (фотохимического) смога. В зимнее время наиболее значимыми факторами для обострения астмы оказались диоксид серы и фенол: коэффициенты корреляции ( $r$ ) между числом вызовов бригад скорой медицинской помощи и концентрацией загрязнителя в воздухе при высокой степени достоверности ( $p < 0,05$ ) составили соответственно 0,4069 и 0,3648. Важным оказалось то, что загрязнители даже без превышения предель-

но допустимой концентрации могут существенно влиять на формирование патологии.

В летнее время в Саратове нередко формируется фотохимический смог, не менее опасный, чем зимний. В весенне-летний период в городе отмечается интенсивное воздействие солнечной радиации на воздух, насыщенный различными загрязнителями. Анализ данных Росгидромета за 2014 г. показал высокую степень загрязнения воздуха в Саратове за счёт бенз(а)пирена, диоксида азота, формальдегида и аммиака.

До последнего времени в Саратовской области основным источником загрязнения окружающей среды остаются выбросы устаревшего автомобильного транспорта, которые в 5–10 раз превышают норму, составляя 47,1% всего объёма выбросов в атмосферный воздух. В 2014 г. в эксплуатации оставалось более 6300 автобусов и 400 тыс. легковых автомобилей старше 10 лет, которые в составе выхлопных газов выбрасывают огромное количество оксида азота. Под влиянием солнечной радиации происходит расщепление молекул диоксида азота на оксид азота и атомарный кислород. В результате их соединения наблюдается образование озона. После реакции соединений с высокореакционными олефинами выхлопных газов образуются фотооксиданты (озон, органические перекиси, нитриты и др.), которые раздражают слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, лёгких и органов зрения.

На рис. 2 представлена динамика изменений максимальной концентрации диоксида азота в летнее время в Саратове и частоты вызовов СМП в связи с обострением астмы ( $r=0,5910$ ).

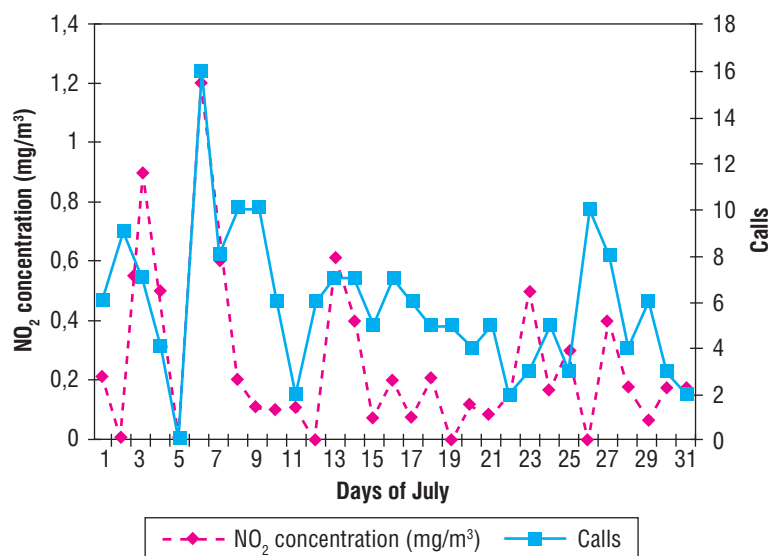


Рис. 2. Динамика изменений максимальной концентрации диоксида азота в летнее время в Саратове и частота вызовов службы скорой медицинской помощи в связи с обострением астмы: по оси Calls: число телефонных вызовов бригад скорой помощи (сплошная линия); по оси NO<sub>2</sub> concentration — концентрация оксида азота в мг/м<sup>3</sup> (пунктирная линия) в городском воздухе в июле (Days of July) [5].

Fig. 2. Dynamics of changes in the maximum concentration of nitrogen dioxide in summer time in Saratov and the frequency of calls ambulance services in connection with exacerbated asthma: on the Calls axis: the number of telephone calls of the brigades ambulance (solid line); along the NO<sub>2</sub> concentration axis. concentration of nitrogen oxide in mg/m<sup>3</sup> (dashed line) in urban air in July (Days of July) [5].

Оказалось, что загрязнители воздуха играют ключевую роль в этиопатогенезе воспалительного ответа на аллергены и в клинических проявлениях аллергического заболевания. Изменение климата, урбанизация, другие процессы, сопровождаемые утратой биоразнообразия, влияют на источники, выбросы и концентрации основных аэроаллергенов и загрязнителей воздуха и являются важной проблемой сохранения здоровья и качества жизни пациентов с аллергией.

Озон, двуокись азота, двуокись серы, повышение температуры повышают экспрессию транскриптов (транскриптома), кодирующих аллергенные белки пыльцы. В сочетании с нарушением влажности могут происходить активация производства биомассы и ускоренный рост растений с одновременной утратой биоразнообразия.

Ярким примером влияния комбинированных факторов окружающей среды и моделью *in vivo* для понимания механизмов работы при респираторной аллергии является связанная с грозой астма (thunderstorm-associated asthma — *грозовая астма*).

Респираторные симптомы при «грозовой астме» также связаны с озоном, поскольку электрические разряды (молнии) способствуют превращению кислорода в озон. До настоящего времени считалось, что увеличение приземной концентрации озона происходит только во время грозы, однако теперь установлено, что этот процесс регистрируется гораздо раньше — за несколько часов до начала атмосферного явления. Электрические разряды между намагниченными кучево-дождевыми облаками и земной поверхностью обуславливают дополнительное поступление озона из верхних слоёв атмосферы вследствие вертикального перемешивания воздушных масс. Дополнительное образование озона вызывают коронные разряды (увеличение напряжённости электрического поля на остриях предметов — кончиков ветвей и т.п.). В результате наблюдается повышение участвующего в окислительно-восстановительных реакциях никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), генерирование активных форм кислорода, сверхэкспрессия белков (супероксиддисмутаза, аскорбатпероксидаза, каталаза и др.) и, как следствие, синергетический эффект токсического воздействия загрязнителей воздуха и агрессивности аэроаллергенов (осмотический разрыв пыльцевых зёрен при дожде способствует глубокому проникновению субмикронных фрагментов в дыхательные пути; изменяются свойства пыльцы — жизнеспособность, форма, размер, физиологические особенности и метаболизм пыльцевого зерна) [6].

Информация, полученная при анализе комплексного влияния поллютантов и распространённых аэроаллергенов (пыльца, пылевые клещи, споры плесневых грибов, перхоть животных), не является

исчерпывающей, хотя имеет важное значение для аллергологии. В результате прямого воздействия поллютантов на слизистую оболочку дыхательных путей отмечается не только повышение проницаемости вследствие окислительного повреждения и нарушение работы мукоцилиарного клиренса, но и прямой адъювантный эффект — стимуляция синтеза IgE в ответ на пыльцевой аллерген. Поллютанты модифицируют аллергенные белки пыльцы путём стабилизации белка (увеличение продолжительности воздействия аллергена, в том числе на процесс презентации) и перекрёстного связывания аллергенных белков с изменением существующих свойств.

Учёные считают, что промышленные выбросы могут оказаться виновником роста заболеваемости аллергией в последние годы. Короткоживущие загрязнители атмосферного воздуха (метан; черный, или технический углерод, сажа; некоторые гидрофторуглероды) на 30–40% ответственны за глобальное потепление. Климатические изменения в виде колебания температур приводят к более раннему старту палинации растений и увеличению её периода.

Анализ результатов пыльцевого мониторинга в Саратове за 2014 г. показал продолжительное пыление берёзы (один из распространённых видов аллергенных растений) в сравнении с предыдущими периодами — с 19 апреля по 2 июня (45 дней вместо 20 по средним данным), злаков — с середины мая до конца июля (более 2 мес против 1), сорных трав — с начала июля до середины октября (более 4 мес вместо обычных двух).

Для Саратова характерна преимущественно ветреная и сухая погода в летний период, что усиливает распространение пыльцы и интенсивность её воздействия на слизистые оболочки. Неблагоприятные погодные условия, такие как грозы, дожди, наводнения, тропические штормы, ураганы, могут изменить образование и распределение грибковых аэроаллергенов и уровень сенсибилизации к ним.

Таким образом, поллютанты, являясь самостоятельной причиной развития астмы, ринита и других аллергических заболеваний, могут изменять чувствительность к действию распространённых пыльцевых аллергенов. Концентрация до 10 пыльцевых зёрен на 1 м<sup>3</sup> воздуха при сопоставлении аэропалеонтологических и клинических данных была безопасной для пациента с поллинозом. Простой подсчёт пыльцевых зёрен не всегда коррелирует с распространённостью пыльцевой сенсибилизации или аллергическими респираторными симптомами. Вместо этого ряд исследователей предлагает определять не количество пыльцевых зёрен, а содержание аллергенов в воздухе. Молекулярный анализ, в том числе геномная и протеомная масс-спектрометрия, — надёжная детерминанта, характеризующая воздействие окружающей среды на основные аллергенные молекулы [7, 8].



Подсчитано, что в окружающей среде человека распознаётся более 85 000 химических веществ, которые могут действовать как поллютанты, ирританты или аллергены. Поскольку обработка объёмных и сложных наборов данных (Big Data) невозможна с традиционным программным обеспечением, то необходимо разрабатывать программное и аппаратное обеспечение, способное нести, изучать и идентифицировать релевантные данные, на что требуется больше ресурсных затрат. На основе объединения информационных, коммуникационных технологий, пространственного анализа экологических данных, нацеленных на предупреждение и решение возможных проблем со здоровьем, разрабатываются другие подходы.

#### *Географические информационные системы*

Развитие компьютерных средств и информационных технологий позволило усовершенствовать комплексный учёт и анализ многомерных биомедицинских, экологических данных на основе принципиально новых подходов, используемых в новой современной научной дисциплине — геоинформатике.

Географические информационные системы (ГИС) обеспечивают сбор, хранение, доступ, отображение пространственно-организованных данных в интерактивном формате и могут использоваться для принятия научно обоснованных управленческих решений в разных сферах деятельности человека, включая экологию, биологию, медицину.

В последние годы благодаря геоинформационным технологиям, анализ, прогноз, учёт, наглядная визу-

ализация, моделирование и управление окружающей средой стали неотъемлемыми компонентами цифрового здравоохранения. ГИС стал мощным инструментом интеграции разнородных данных. С одной стороны, их используют для изучения некоторых генетических процессов, вопросов экологической генетики, генетической эпидемиологии. Так, в Медико-генетическом научном центре (ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, ранее МГНЦ РАМН) была разработана и апробирована уникальная ГИС-технология по изучению генетических процессов, затрагивающих генофонд народов России [9]. С другой стороны, ГИС-технологии незаменимы при анализе взаимосвязи природных компонентов (рельефа, климата, почв, вод, растительности, животных), социально-экономических, промышленных, сельскохозяйственных факторов, особенностей жизни и деятельности людей с популяционными и индивидуальными показателями здоровья.

В качестве примера подобного рода исследований, проведённых учёными двух университетов (Саратовский университет имени Н.Г. Чернышевского и Саратовский медицинский университет имени В.И. Разумовского), можно привести работы по медико-экологическому анализу в регионе. Используя географические информационные системы как инструмент сбора, хранения, анализа и графической визуализации пространственных (географических) данных и связанной с ними информации о необходимых объектах, была получена карта техногенных загрязнений в регионе (рис. 3).

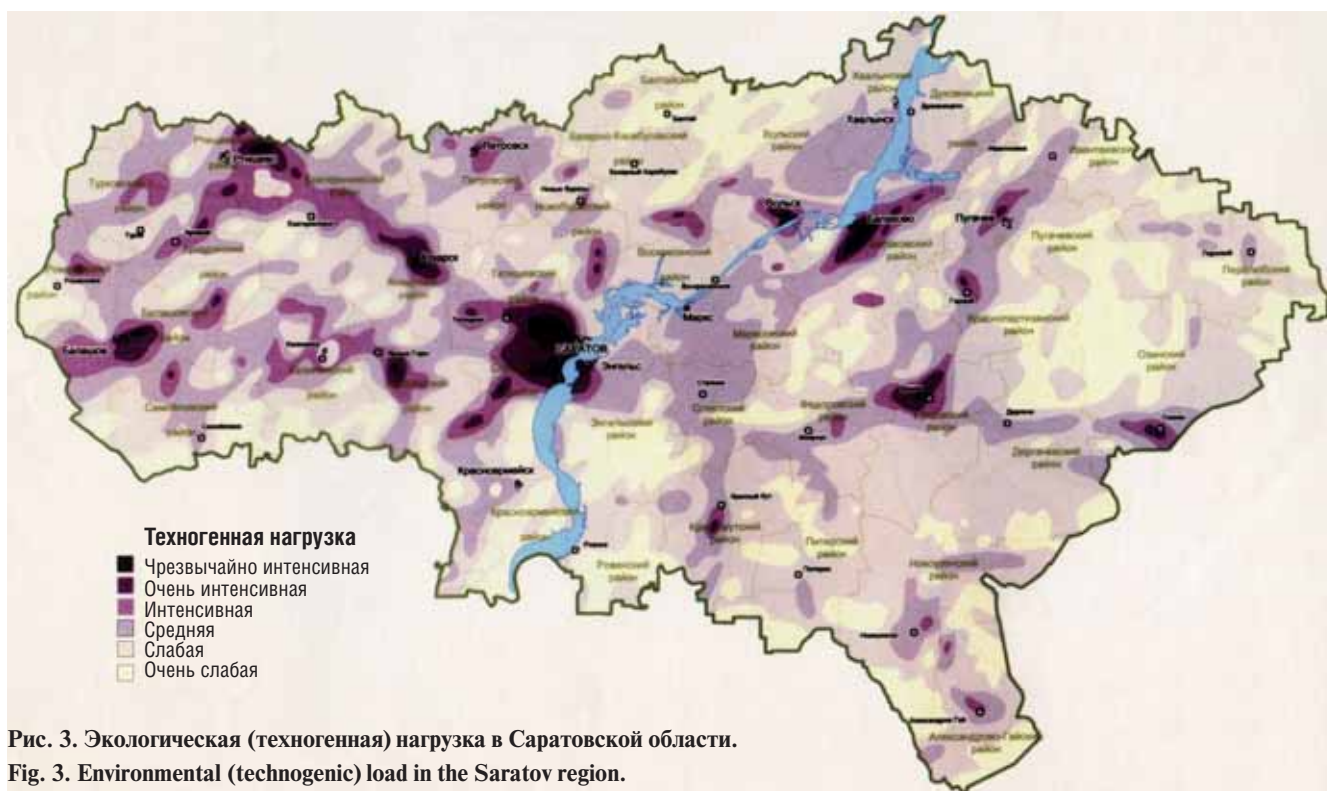


Рис. 3. Экологическая (техногенная) нагрузка в Саратовской области.

Fig. 3. Environmental (technogenic) load in the Saratov region.

Картографическая визуализация различных типов респираторной заболеваемости (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких), проведённая на основании медицинской статистики, позволила оценить здоровье населения в целом, выявить различия по административно-территориальным образованиям, но при сравнении показателей первичной заболеваемости, распространённости, инвалидности вследствие бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких в 7 зонах с высоким (Саратов, Энгельс, Вольск, Ершов, Аткарск, Ртищево, Балашов) и 8 зонах с низким (Балтайский, Базарно-Карабулакский, Дергачёвский, Новоузенский, Алгайский, Ровенский, Духовницкий районы) уровнем техногенной нагрузки достоверных различий не получено.

Результаты анализа не вступают в противоречие с теоретическими посылами о том, что процессы индустриализации и урбанизации способствуют увеличению числа больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких, и могут быть объяснены следующими причинами.

Распространение поллютантов в воздушной среде в значительной степени определяется микроклиматическими, природно-ландшафтными, градостроительными особенностями, уровнем озеленения и т.д., поэтому необходимо, рассматривая проблему экологии, использовать для сравнительного анализа однотипные операциональные территориальные единицы. Взяв за основу изучения морфотипы жилой застройки в пределах одной формы рельефа, с одним типом микроклимата и сравнивая показатели заболеваемости и распространённости в различных морфотипах, была получена эколого-медицинская карта, свидетельствующая о том, что наиболее высокие показатели обращаемости (5–10 и более случаев на 1000) выявляются у лиц, проживающих вблизи зон промышленных предприятий (комсомольский посёлок, район завода «Серп и Молот»), вдоль напряжённых автомобильных магистралей и железных дорог.

Мониторинг с использованием ГИС-технологий расширяет функциональные исследования в области экопатологии и позволяет выделить приоритетные направления в комплексной (включая экологическую) реабилитации лиц, проживающих на территориях с разным уровнем техногенного загрязнения.

Таким образом, причинно-следственные связи между экологическими факторами и показателями здоровья носят сложный характер, они не всегда могут подтверждаться элементарной корреляцией, требуются более сложные аналитические инструменты. Анализ экологических рисков, медико-географическая оценка отдельных элементов природы, природных комплексов и экономических условий, влияющих на состояние здоровья человека, с по-

мощью ГИС требуют своего дальнейшего глубокого изучения.

Ещё один пример медицинского использования ГИС-системы — космический мониторинг, позволяющий оперативно выявлять очаги и характер изменений окружающей среды, проследить интенсивность процессов и амплитуды экологических сдвигов, изучать взаимодействие техногенных систем. С его помощью осуществляется ландшафтно-экологический анализ природных факторов заболеваемости. Отдельной задачей использования данных космической съёмки в области здравоохранения выступает оперативная съёмка территории и картирование для медицины катастроф, т.е. развивается новое направление в медицинской науке — кризисная климатология. Так, в XXI веке на территории России и других стран мира прогнозируется нарастание осадков в виде отдельных резких ливней или снегопадов, сильных паводков и наводнений, штормовых ветров. Масштабные лесные пожары и разрушительные наводнения, аномальная жара или непривычный для лета холод — все эти природно-погодные катаклизмы сказываются на здоровье человека и его самочувствии.

Применение климатических прогнозов к здоровью человека имеет большое значение. Оценка динамики изменения ветра, волн в водоёмах, экстремальные погодные явления, их возникновение, продолжительность и интенсивность, такие как волны тепла или наводнения, антропогенный рост атмосферной концентрации парниковых газов и глобальное потепление важны для выработки мер по уменьшению влияния климатических факторов риска.

#### *Разработка концепции единого здоровья*

Не только человек, но животные и растения являются своеобразным барометром климатического и экологического благополучия. Внезапное исчезновение каких-либо видов животных или растений — яркий признак неблагополучия экосистемы.

Английский натуралист, учёный-зоолог, писатель Джеральд Малкольм Даррелл (Gerald Malcolm Durrell; 1925–1995), чья жизнь была наполнена любовью к людям и животным, которых надо охранять и защищать, писал: «Охрана животных и растений, по своей сути, — охрана нас самих... Надо защищать их, ведь если уйдут они, уйдём и мы».

Биоразнообразие (т.е. жизнь во всех её проявлениях) — ключевой феномен жизни на земле, который с недавнего времени кроме генетического, видового и экосистемного элемента включает понятие «молекулярное разнообразие». Сложность биологической системы, разнокачественность её компонентов рассматриваются важнейшим эколого-экономическим индикатором благополучия и приоритетом ценности живой природы на ре-

гиональном, национальном и глобальном уровне. Утрата биоразнообразия с точки зрения видов существенно влияет на живой макромир, микроорганизмы, окружающую среду и имеет необратимые последствия. Снижение биоразнообразия, обусловленное изменением климата, урбанизацией, воздействием различных природных и промышленных источников, загрязнением воздуха и использованием химических веществ, выбросами и изменением концентрации основных аэроаллергенов и поллютантов, является проблемой, определяющей здоровье и качество жизни возрастающего числа пациентов с аллергией в настоящем и будущем.

Сохранение биоразнообразия становится одним из направлений масштабной деятельности по достижению устойчивого развития человечества. Этот принцип подразумевает как высокий уровень международного сотрудничества, так и основательную и выверенную законодательную и научную поддержку.

Интеграция знаний о взаимосвязи между здоровьем человека, животных, растений и состоянием окружающей среды позволила сформулировать новую парадигму: «Один мир — одно здоровье» (One Health), что предполагает многостороннее сотрудничество во многих культурных, дисциплинарных, институциональных и секторальных областях. Инициатива по развитию подхода One Health поддерживается региональными бюро ВОЗ многих стран и специалистами таких секторов, как общественное здравоохранение, медицина, здравоохранение животных, охрана здоровья растений, окружающая среда. Так, ведётся тесное сотрудничество ВОЗ с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организацией по охране здоровья животных (World organisation for animal health; историческое название — Международное эпизоотическое бюро, МЭБ), с тем чтобы укреплять межсекторальные ответные меры на риски в области безопасности на границе соприкосновения экосистем людей и животных и предоставлять рекомендации в отношении путей снижения этих рисков<sup>2</sup>.

В развитии концепции единого здоровья особое значение придаётся слаженным совместным, многопрофильным и межсекторальным действиям в отношении потенциальных или реальных рисков, возникающих при контактах между людьми, животными и экосистемой. Актуальность такого подхода не вызывает сомнений, что можно проследить на примере межвидовых заболеваний, обусловленных современным типом экономического развития на

земле. Человечество в связи с этим подвергается разнообразным угрозам. Например, растущая плотность населения, большая зависимость питания людей от мясных продуктов приводит к необходимости увеличения поголовья домашнего скота, возрастают глобальные перевозки животных и животноводческой продукции, перемещаются сотни видов дикой фауны, птиц. Глобальные процессы миграции (естественной или искусственной) способствуют также свободному перемещению опасных бактерий, вирусов, грибов, носителями которых являются животные и птицы. Это относится и к прионным белкам, роль которых выявлена при развитии тяжёлых, иногда смертельно опасных болезней, таких как губчатый энцефалит (коровье бешенство), трансмиссивная губчатая энцефалопатия, поражающая семейство оленев (хроническая изнуряющая болезнь оленей и лосей), скрап (scrapie) у овец и коз. Природные и искусственные факторы, таким образом, влияют на здоровье человека, однако изучение простых ассоциаций для оценки риска болезни с точки зрения генетики уже недостаточно для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения. В свете концепции единого здоровья среди описанных эпидемиологических, генетических, экологических, иммунологических факторов риска необходимо выделять первопричинные, второстепенные, а также требующие разработки новой методологии исследований и анализа.

Важным примером объединения усилий в сфере анализа взаимодействий в области окружающей среды и медицины является новая коронавирусная пандемия, продемонстрировавшая стремительное распространение вируса по планете.

Коронавирусы — большое семейство РНК-вирусов, способных инфицировать животных (их естественных хозяев) и человека. Коронавирусная инфекция распространена повсеместно и регистрируется в течение всего года с пиками заболеваемости зимой и ранней весной. В структуре острых респираторных вирусных инфекций круглогодично присутствуют четыре коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести. Большинство патогенных коронавирусов относится к роду *Betacoronavirus*, к нему также принадлежат особо опасные возбудители летальных пневмоний SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome — *тяжёлый острый респираторный синдром*) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus — *ближневосточный респираторный синдром*).

SARS-CoV (резервуар — летучие мыши) в 2002–2004 г. впервые стал причиной эпидемии, сопровождавшейся развитием тяжёлого острого респираторного синдрома или атипичной пневмонии с высоким уровнем летальности (774 под-

<sup>2</sup> Многосекторальный подход «Единое здравоохранение» [сентябрь, 2017]. Режим доступа: <http://www.who.int/features/qa/one-health/ru>. Дата обращения: 15.01.2021.

тверждённых случая) в 37 странах мира. После 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. MERS-CoV (резервуар — одногорбые верблюды), впервые отмеченный на Аравийском полуострове (82% случаев в Саудовской Аравии), в настоящий момент продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания (в период 2012–2020 гг. зарегистрировано 866 летальных исходов).

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — *тяжёлый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2*) является новым коронавирусом, которому 11 февраля 2020 г. Международным комитетом по таксономии вирусов присвоено официальное название COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

По состоянию на 21 января 2021 г., по данным Университета Дж. Хопкинса (John Hopkins University), в ходе пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, было зарегистрировано 98 234 485 случаев заболевания в 188 странах (список может увеличиться) и территориях; 2 108 876 человек скончались и более 54,1 млн выздоровели<sup>3</sup>.

Приведённые факты говорят о том, что нельзя добиться глобального здоровья без радикального изменения мировоззрения. Подход «Единое здравоохранение» — парадигма, которая учитывает взаимосвязь здоровья человека, животных и экосистем. Он предусматривает слаженные совместные, многопрофильные и межсекторальные действия в отношении потенциальных или реальных рисков, возникающих при контактах между людьми, животными и экосистемой. Нужен более широкий и демократичный подход, основанный на понимании того факта, что мир у нас всего один, и здоровье тоже одно [10].

В ноябре 2018 г. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) провела первый Европейский стратегический форум по аллергическим болезням и астме для объединения всех заинтересованных сторон, обсуждения проблем и возможных вариантов ответа на вызовы современности. Участники форума единодушно согласились с концепцией «Единого здоровья» и необходимостью развития и совершенствования новых подходов к оценке различных воздействий на организм в разные периоды жизни (внутриутробно, в постнатальном периоде, раннем детстве и позднем периоде жизни) [11].

<sup>3</sup> Overview [17 January 2021]: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---19-january-2021>; GIS and Data Services Sheridan Libraries: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/>; CORONAVIRUS (COVID-19): <https://coronavirus-monitor.ru/>

## Развитие концепции экспосома

В настоящее время не существует стандартного или систематического способа измерения влияния воздействия окружающей среды на здоровье. Сложным является сам процесс документирования воздействия, поскольку существуют различные классы провоцирующих факторов (физический, химический, биологический и психосоциальный); есть различия по источнику (вода, воздух, почва, продукты питания, потребительские товары и лекарства); месту (дома, в школе, на работе, в районе, сообществе, путешествиях и т.д.), периоду воздействия на разных этапах жизни (плод, ребёнок, подросток, взрослые и пожилые люди), особенностям контакта с нашим организмом через разные входные ворота (лёгкие, кожа, слизистые, желудочно-кишечный тракт), влиянию через различные биологические пути на разные ткани, органы, системы. Кратковременные или долгосрочные хронические воздействия, высокие или низкие их дозы, инструменты измерения, чувствительность методов определения найдут отражение в биологическом ответе организма. Сложность взаимодействий между человеком и средой требует новых подходов к анализу как экологических причин, так и особенностей биологического ответа организма в условиях латентного, кратковременного или длительного воздействия различных факторов.

Для эффективного анализа требуется создание единого хранилища совместимых данных, в то время как охарактеризованные выше показатели и сведения по изучению окружающей среды, информация, основанная на омикс-технологиях, пока выглядят достаточно разрозненными и разноформатными. Для того чтобы заметно улучшить и даже революционизировать методы использования традиционных компонентов медицинской информатики, требуются новые подходы, способные улавливать даже слабые системные взаимодействия между максимально сложной структурой человек—среда.

Каковы возможности реализации такой идеи, объединяющей в единое теоретическое и практическое поле массив данных медицинских, биологических, психологических, педагогических, экологических и философских наук? Достижимо ли на современном этапе создание интегральной теории здоровья? Текущие события показывают, что прогнозирование фенотипов организма с учётом вклада окружающей среды необходимо для индивидуализированного подбора профилактики и лечения.

В 2005 г. С.Р. Wild ввел термин «экспонирование», «экспосом», чтобы описать возможные воздействия на окружающую среду, которая в качестве дополнения к геному может дать важные подсказки к пониманию хронических заболеваний [12]. В пред-

лагаемой концепции **экспосом** (exposome) имеет прямое отношение к области омиксных данных как термин, описывающий совокупность факторов окружающей среды, влияющей на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов. Для изучения аллергических и иммуноопосредованных заболеваний **экспосомный** подход становится особенно перспективным, так как он способен раскрыть не отдельные предикторы развития заболевания, но составить в целом профиль риска пациента.

В отличие от других «омов» (генома, транскриптома, метагенома), **экспосом** не является внутри- или межклеточным параметром — он объединяет воздействие окружающей среды на протяжении всей жизни, в том числе факторы образа жизни, начиная с дородового периода (pre womb to tomb — *от зачатия до смерти*).

**Экспосом** включает в себя 3 вида воздействия на живой организм:

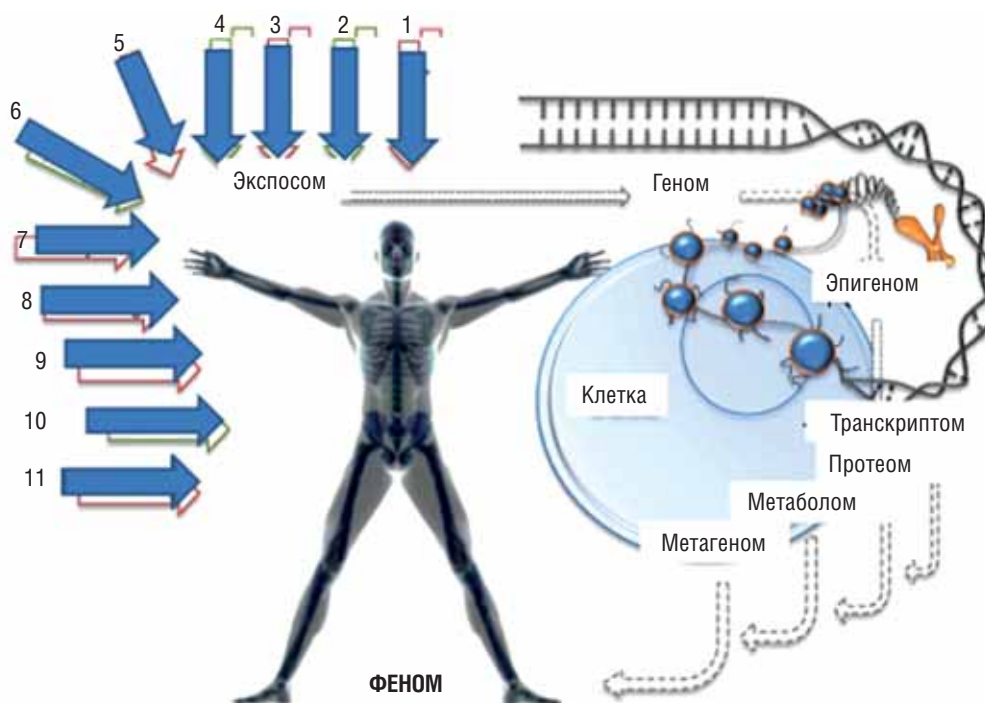
1) **общую среду**, включая городскую или сельскую местность, климат, загрязнение воздуха, образование;

2) **конкретную внешнюю среду**, в том числе диету, физическую активность, воздействие табака, инфекцию, род занятий;

3) **внутреннее тело окружающей среды (внутренние факторы)**.

Требуется точная оценка полной истории воздействия, чтобы понять сложное взаимодействие с генетической восприимчивостью, поскольку большинство генетических изменений будет способствовать бремени болезней населения только при наличии специфических воздействий окружающей среды. Упрощённая схема взаимосвязи генома, экспосомы и фенома (фенотипа) представлена на рис. 4 (адаптировано [13]).

Взаимодействие генов с окружающей средой стало лейтмотивом научных исследований в аллергологии последних лет. Секвенирование и картирование генома человека обеспечивает основу для выяснения экспрессии генов и функции белков, а также определения биохимических путей, вовлечённых в естественную историю хронических заболеваний. Хотя риски развития хронических заболеваний связаны как с генетическими факторами, так и с факторами окружающей среды (при этом на долю последних приходится от 70 до 90% рисков заболеваний), тем не менее медицинская наука, в том числе и эпидемиология, для поиска ответов на вопросы о рисках болезней опирается



**Рис. 4.** Представление о взаимодействии между **экспосомом** (негенетическими элементами, с которыми сталкивается организм) и поддающимися количественному определению элементами человеческого организма: стрелками обозначены некоторые возможные факторы влияния на фенотип пациента при аллергии: семейный анамнез атопии (1); тип кормления при рождении (2); экология — воздух, вода (3); характер питания (4); ожирение (5); курение (6); физическая активность (7); стресс (8); профессиональные сенсibilizatory (9); контакт с аллергенами (10); приём антибиотиков и других лекарств (11). Адаптировано [13].

**Fig. 4.** The idea of the interaction between the **exposome** (non-genetic elements that the body encounters) and the **quantifiable elements of the human body**: arrows indicate some possible factors influencing the patient's phenotype with allergies: family history of atopy (1); type of feeding at birth (2); ecology — air, water (3); the nature of the diet (4); obesity (5); smoking (6); physical activity (7); stress (8); professional sensitizers (9); contact with allergens (10); taking antibiotics and other medications (11). Adapted [13].

на полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies, GWAS), опасаясь необъективных выводов по генно-средовому взаимодействию из-за фрагментированной или неточной информации по факторам окружающей среды. Однако ценность дорогостоящей генетической информации будет, несомненно, выше, если будут использоваться исследования ассоциаций в масштабе эпигенома (полноэпигеномные ассоциации; Epigenome-wide association studies, EWAS), а также исследования ассоциаций в масштабе всей окружающей среды (Environment-Wide Association Study, EWAS).

Следующей задачей, стоящей перед учёными, является определение степени, в которой поиск взаимодействия генов с окружающей средой может быть успешно интегрирован в концепцию экспосома. Потенциальная роль экспосома как воздействия на человека совокупности всех экзогенных и эндогенных источников во «внутренней химической среде» организма предполагает, что воздействие включает не только химические вещества, попадающие в организм из внешней окружающей среды (например, воздух, вода, еда, пыль), но также и соединения, образуемые в организме в результате воспаления, окислительного стресса, перекисного окисления липидов, инфекции, изменения микробиома и других естественных процессов. Внутренняя химическая среда динамична в течение жизни благодаря воздействию разных факторов и процессов.

Концепция экспосома была предложена для улучшения здоровья человека, её принципы могут быть расширены и распространены на разнообразные экологические проблемы. Чтобы понять сложность воздействия, с которым сталкиваются индивидуумы на протяжении жизни, вероятно, можно использовать систему больших данных (Big Data), традиционные и нетрадиционные методы биомониторинга. В отличие от геномных данных, которые состоят из стабильных линейных последовательностей, экспосомные характеристики являются гетерогенными, нелинейными переменными, которые меняются во времени и пространстве. Именно поэтому для качественной и полной оценки генно-средовых взаимодействий важно не просто анализировать большое количество разнообразных данных (здесь действует принцип «больше данных — не эквивалент лучшей информации»), а необходим их правильный и актуальный отбор. Работа с гигантскими массивами данных составляет суть технологий Big Data. Но объём данных ещё «не делает погоды». Учёные взяли за основу ёмкую формулу Big Data, акцентируя внимание на таких важных характеристиках, как 4 V: *Variety* (разнообразие, гетерогенность без стандартов), *Velocity* (скорость — множество собранных данных в

секунду), *Volume* (объём — данные, накопленные в течение длительного времени из нескольких источников), *Veracity* (достоверность). При этом каждая «V» важна для понимания общей картины.

Посредством гибридных подходов и интеграции появляющихся методов стратегии биомониторинга могут быть максимизированы в исследованиях для определения экспосома. Одной из первых попыток описать ранний экспосом европейской популяции и разгадать его связь с маркерами омиксов и здоровьем в детстве стал проект «Экспозиция ранней жизни человека» (Human Early Life Exposome, HELIX). Проект ориентирован на период беременности и детства («ранняя жизнь») в качестве отправной точки для развития жизненного пути. Основой существующих данных станут 32 000 пар мать—ребёнок от рождения до зрелости (объединённые данные из 6 продольных европейских когорт).

Плод и младенец особенно уязвимы к экологическим опасностям: загрязнению окружающей среды, экологическому табачному дыму (environmental tobacco smoke, ETS), шуму, пестицидам, радиации и т.п. Чтобы охарактеризовать и связать факторы среды с данными об основных показателях здоровья детей (рост и ожирение, неврологическое развитие, здоровье органов дыхания), будут использованы новые инструменты и методы (биомаркеры, основанные на омиксах подходы, дистанционное зондирование и пространственные методы на основе ГИС, персональные датчики измерения экспосома, статистические инструменты для комбинированных воздействий и бремя методологий болезни). Понимание эффекта суммирования воздействия окружающей среды на протяжении всей жизни ребёнка необходимо для выявления экономически эффективных вмешательств, которые снижают риск атопии у детей.

Потребность в системном решении проблем, связанных с усилением мер по охране, сохранению и укреплению здоровья, многократно обсуждалась в связи с проектом человеческого экспосома (Human Exposome, HEP), аналогичного проекту генома человека, но пока он ждёт своего финансирования и поддержки.

Совместный документ PRACTALL (Практическая аллергология), созданный в результате сотрудничества EAACI и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), даёт оценку текущих концепций и неудовлетворённых потребностей о роли экспосома при аллергических заболеваниях и астме [14].

Создана первая база данных по биомаркерам воздействия на окружающую среду (Exposome-Explorer<sup>4</sup>). Предложены классификация биомар-

<sup>4</sup> Exposome-Explorer. Available from: <http://exposome-explorer.iarc.fr>

керов воздействия для последующего анализа факторов риска с подробной информацией о природе биомаркеров, их концентрации в различных биологических образцах человека, исследуемой популяции, а также аналитические методы, используемые для измерения, корреляции между измерениями внешнего воздействия и данными о биологической воспроизводимости.

В Белой книге по аллергии (EAACI White Book, 2018), материалах Европейского стратегического форума по аллергическим болезням и астме, других документах [10, 11, 14] приведён обзор современных знаний об экспосоме, неудовлетворённых потребностях науки и клинической медицины в оценке воздействий и их связи с оценкой опасности различных факторов окружающей среды, которые влияют на распространённость и течение аллергических заболеваний, таких как астма, аллергический ринит, атопический дерматит, контактный дерматит. Окружающий климат может непосредственно влиять на каждого пациента, он также определяет тип флоры и фауны в определённых географических регионах и, таким образом, воздействует на источники пищевых и переносимых по воздуху аллергенов. Уже сейчас накопленные данные могут служить источником для поиска новых и эффективных методов профилактики и лечения аллергии в рамках персонализированной медицины.

### Заключение

Таким образом, современное научное мировоззрение концептуально и практически ориентируется на интегрированные исследовательские программы, которые изучают развитие, лечение и профилактику практически всех заболеваний человека с помощью анализа гено-средовых взаимодействий. Основной вектор научных и клинических направлений в персонализированной медицине — «омиксные» науки, к которым в последние годы добавилась экспосомика. Пока нет полного представления о том, насколько обширен человеческий экспосом, какие составляющие компоненты максимально важны. Это очень трудная задача с большим количеством неизвестных. Но трудно — не значит невозможно: это означает, что придётся потрудиться. Специалисты измеряют такие параметры, как загрязнение воздуха и другие факторы, в широких масштабах на популяционном уровне, но никто не измерял биологические и химические воздействия на индивидуальном уровне. Экпосомика как молодая наука позволяет уйти от *традиционного (пусть даже улучшенного) механистического* понимания причинно-следственных связей между параметрами среды и здоровьем человека к пониманию последовательности биологических событий от начального молекулярного взаимодействия химического вещества с биологической мишенью.

Лучшее знание влияния экспосомы на развитие аллергии имеет решающее значение для того, чтобы побудить пациентов, работников здравоохранения и политиков к действиям по смягчению воздействия изменений окружающей среды. В ближайшие несколько лет мы станем свидетелями значительного прогресса в нашем понимании экспосомы и его влияния на болезни и здоровье.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании рукописи.

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

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Вклад автора.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

**Author contribution.** Author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lander E.S., Linton L.M., Birren B., et al.; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. 2001. Vol. 409, N 6822. P. 860–921. doi: 10.1038/35057062
2. Zaidi S.K., Young D.W., Montecino M., et al. Architectural epigenetics: mitotic retention of mammalian transcriptional regulatory information // *Mol Cell Biol*. 2010. Vol. 30, N 20. P. 4758–4766. doi: 10.1128/MCB.00646-10
3. Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature*. 1942. Vol. 150, N 3811. P. 563–565. doi: 10.1038/150563a0
4. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013, Т. 17, № 4-2, С. 805–832.
5. Astafieva N., Kobzev D. Role of airborne pollutants in the exacerbation of bronchial asthma: 16 World Congress of Asthma, Buenos Aires Argentina, 17–20 October 1999. *Int Proc Div*; 1999. P. 97–101.
6. D'Amato G., Annesi-Maesano I., Vaghi A., et al. How do storms affect asthma? // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018. Vol. 18, N 4. P. 24. doi: 10.1007/s11882-018-0775-9

7. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // Российский аллергологический журнал. 2010. № 1. С.17–25.
8. Cecchi L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology // *Eur Respir J*. 2013. Vol. 42. N 4. P. 898–900. doi: 10.1183/09031936.00096413
9. Нурбаев С. Практическое использование ГИС-технологии в здравоохранении [интернет] // САПР и графика. 2000. №5. Режим доступа: <https://sapr.ru/article/7223> Дата обращения 15.11.2020.
10. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. EAACI White Paper on Research, Innovation and Quality Care. Available from: [www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html](http://www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html). Accessed February 14, 2019.
11. Agache I., Annesi-Maesano I., Bonertz A., et al. Prioritizing research challenges and funding for allergy and asthma and the need for translational research: The European Strategic Forum on Allergic Diseases // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 11. P. 2064–2076. doi: 10.1111/all.13856
12. Wild C.P. The exposome: from concept to utility // *Int J Epidemiol*. 2012. Vol. 41, N 1. P. 24–32. doi: 10.1093/ije/dyr236
13. Franks P.W., Pearson E., Florez J.C. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, N 5. P. 1413–1421. doi: 10.2337/dc12-2211
14. Agache I., Miller R., Gern J.E., et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 449–463. doi: 10.1111/all.13690
3. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*. 1942;150(3811):563–565. doi: 10.1038/150563a0
4. Vanyushin B. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4-2):805–832. (In Russ).
5. Astafieva N, Kobzev D. Role of airborne pollutants in the exacerbation of bronchial asthma: 16 World Congress of Asthma, Buenos Aires Argentina, 17–20 October 1999. *Int Proc Div*; 1999. P. 97–101.
6. D'Amato G, Annesi-Maesano I, Vaghi A, et al. How do storms affect asthma? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(4):24. doi: 10.1007/s11882-018-0775-9
7. Astafieva NG, Udovichenko EN, Gamova IV, et al. Pollen allergy in the Saratov region. *Russian Journal of Allergy*. 2010;1:17–25.
8. Cecchi L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology. *Eur Respir J*. 2013;42(4):898–900. doi: 10.1183/09031936.00096413
9. Nurbaev S. Practical use of GIS-technology in health care [internet]. CAD and graphics. 2000;(5). (In Russ). Available from: <https://sapr.ru/article/7223>
10. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. EAACI White Paper on Research, Innovation and Quality Care. Available from: [www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html](http://www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html). Accessed February 14, 2019.
11. Agache I, Annesi-Maesano I, Bonertz A, et al. Prioritizing research challenges and funding for allergy and asthma and the need for translational research: The European Strategic Forum on Allergic Diseases. *Allergy*. 2019;74(11):2064–2076. doi: 10.1111/all.13856
12. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24–32. doi: 10.1093/ije/dyr236
13. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1413–1421. doi: 10.2337/dc12-2211
14. Agache I, Miller R, Gern JE, et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy*. 2019;74(3):449–463. doi: 10.1111/all.13690

## REFERENCES

## ОБ АВТОРЕ

**Астафьева Наталья Григорьевна**, д.м.н., профессор; адрес: Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>; e-mail: [astang@mail.ru](mailto:astang@mail.ru)

## AUTHOR INFO

**Natalia G. Astafieva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 112, Bolshaya Kazachia street, 410012, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>; e-mail: [astang@mail.ru](mailto:astang@mail.ru)



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1422>

## Анафилактический шок. Клинические рекомендации

Н.Г. Астафьева<sup>1</sup>, А.Ж. Баялиева<sup>2,3</sup>, И.Б. Заболотских<sup>3,4</sup>, Н.И. Ильина<sup>5,6</sup>, А.В. Куликов<sup>3,7</sup>, Т.В. Латышева<sup>6,8</sup>, К.М. Лебединский<sup>3,9</sup>, Т.С. Мусаева<sup>3,4</sup>, Т.Н. Мясникова<sup>6</sup>, А.Н. Пампура<sup>10</sup>, Р.С. Фассахов<sup>11</sup>, Л.Г. Хлудова<sup>6</sup>, Е.М. Шифман<sup>3,12</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

<sup>3</sup> Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

<sup>5</sup> Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Государственный научный центр Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>8</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>10</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>11</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

<sup>12</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ.

Анафилактический шок — тяжёлая жизнеугрожающая реакция организма, причиной развития которой могут быть лекарственные средства, пищевые продукты, яды перепончатокрылых и животных и пр. Именно поэтому анафилактический шок (анафилаксия) может развиваться как в медицинском учреждении, так и вне его, и врачи любых специальностей должны быть готовы к купированию этого состояния. В связи с этим Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (протокол № 743/12 от 30.12.2020) и Федерацией анестезиологов и реаниматологов (протокол № 1 от 13.01.2021) были разработаны, утверждены и одобрены на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 10.12.2020 № 743/12) клинические рекомендации по анафилактическому шоку с охватом ряда нозологий, соответствующих кодам Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Т78.0; Т78.2; Т80.5; Т88.6, где систематизированы современные данные по этиологии, эпидемиологии, классификации, клинической картине, диагностике, лечению и профилактике анафилактического шока. Разработан алгоритм ведения пациента с анафилактическим шоком.

Клинические рекомендации по анафилактическому шоку предназначены для практикующих врачей всех специальностей, студентов и преподавателей медицинских вузов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов.

**Ключевые слова:** аллерген; анафилаксия; анафилактический шок; эпинефрин

**Для цитирования:** Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Заболотских И.Б., Ильина Н.И., Куликов А.В., Латышева Т.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Мясникова Т.Н., Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Хлудова Л.Г., Шифман Е.М. Анафилактический шок. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 56–72. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1422>

## Anaphylactic shock. Clinical guidelines

N.G. Astafieva<sup>1</sup>, A.Zh. Bayalieva<sup>2,3</sup>, I.B. Zabolotskikh<sup>3,4</sup>, N.I. Ilyina<sup>5,6</sup>, A.V. Kulikov<sup>3,7</sup>,  
T.V. Latysheva<sup>6,8</sup>, K.M. Lebedinskii<sup>3,9</sup>, T.S. Musaeva<sup>3,4</sup>, T.N. Myasnikova<sup>6</sup>, A.N. Pampura<sup>10</sup>,  
R.S. Fassakhov<sup>11</sup>, L.G. Khludova<sup>6</sup>, E.M. Shifman<sup>3,12</sup>

<sup>1</sup> Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation State Educational Institution of Higher Professional Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> State Budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

<sup>5</sup> Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>8</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>10</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>11</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>12</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT.

Anaphylactic shock is a severe life-threatening condition caused by medicines, food, hymenoptera, animal poisons, etc. Therefore, anaphylactic shock (anaphylaxis) can develop both in medical institution and outside it, and physicians of any specialties should be ready to treat this condition. In this regard, clinical guidelines for anaphylactic shock have been developed. These recommendations were approved by the Russian Association of Allergy and Clinical Immunology (Protocol No. 743/12 dated December 30, 2020) and the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators (Protocol No. 1 dated January 13, 2021), approved at a meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 743/12 dated December 10, 2020). Guidelines covered a number of nosologies corresponding to codes of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: T 78.0; T 78.2; T 80.5; T 88.6. The clinical guidelines systematize modern data on etiology, epidemiology, classification, clinical picture, diagnosis, treatment, and prevention of anaphylactic shock. In addition, an algorithm for managing a patient with anaphylactic shock has been developed. Clinical guidelines for anaphylactic shock are intended for practitioners of all specialties, students, and teachers of medical universities, residents, and graduate students.

**Keywords:** allergen; anaphylactic shock; anaphylaxis; epinephrine

**For citation:** Astafieva NG, Bayalieva AZh, Zabolotskikh IB, Ilyina NI, Kulikov AV, Latysheva TV, Lebedinskii KM, Musaeva TS, Myasnikova TN, Pampura AN, Fassakhov RS, Khludova LG, Shifman EM. Anaphylactic shock. Clinical guidelines. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):56–72. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1422>

Статья поступила 03.03.2021  
Received: 03.03.2021

Принята к печати 03.03.2021  
Accepted: 03.03.2021

Опубликована 12.03.2021  
Published: 12.03.2021

### Список сокращений:

АД — артериальное давление  
АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия  
АШ — анафилактический шок  
ЛС — лекарственное средство  
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты  
СЛР — сердечно-лёгочная реанимация

УДД — уровень достоверности доказательств  
УУР — уровень убедительности рекомендаций  
в/в — внутривенный  
кг — килограмм  
мг — миллиграмм  
мм рт.ст. — миллиметр ртутного столба  
H1-рецепторы — гистаминовые рецепторы 1-го типа

## Термины и определения

Анафилаксия — жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности. Она характеризуется быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушениями со стороны дыхательной системы. Возможно развитие анафилаксии с поражением кожи, слизистых и желудочно-кишечного тракта без гемодинамических и дыхательных нарушений [1–3].

### 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

#### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Анафилактический шок (АШ)** — острая недостаточность кровообращения в результате анафилаксии, проявляющаяся снижением систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт.ст или на 30% от рабочего уровня [1] и приводящая к гипоксии жизненно важных органов [4].

Без выраженных гемодинамических нарушений диагноз шока неправомерен: например, жизнеугрожающий бронхоспазм в сочетании с крапивницей — анафилаксия, но не АШ.

#### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиологические факторы: медицинские препараты и материалы, чаще лекарственные средства (ЛС) (31,2–46,5%), пищевые продукты (23,3–31%), яд перепончатокрылых насекомых (14,9–20%) [5–9]. Возможно развитие жизнеугрожающей анафилаксии на яды других животных, например змей [10].

Встречаются случаи анафилаксии, когда причину ее развития установить не удастся (в 24–26% случаев) [6].

Из медицинских препаратов и материалов наиболее часто вызывают АШ антибиотики для парентерального введения (среди них β-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины, цефалоспорины), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), рентгенконтрастные йодсодержащие вещества, миорелаксанты, латекс [11–13].

Наиболее частыми провоцирующими факторами пищевой анафилаксии являются коровье молоко, рыба и морепродукты, орехи, арахис, яйца [14, 15].

Вид триггера, наиболее часто вызывающего анафилаксию, зависит от возраста пациента. Так, в детском возрасте наиболее частая причина — пищевые продукты, у взрослых — ЛС и яд перепончатокрылых [16, 17].

Патогенез: реакции гиперчувствительности немедленного типа, как правило, протекающие с

участием иммуноглобулинов Е, фиксированных на поверхности мембран базофилов и тучных клеток (1-й тип реакций гиперчувствительности по Gell и Coombs) [18].

#### 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным зарубежных ученых, частота встречаемости анафилаксии в общей популяции варьирует в широких пределах — 1,5–7,9 на 100 000 населения в год [5, 12].

Систематизированные данные по частоте встречаемости анафилаксии и АШ в Российской Федерации в настоящее время не представлены. Однако есть данные по отдельному региону: в г. Казани заболеваемость АШ в 2012 г. составила 0,37 на 10 000 населения [19].

При этом смертность от анафилаксии составляет до 0,0001% [12], а летальность — до 1% [20, 21].

#### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу;

T78.2 Анафилактический шок, неуточненный;

T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки;

T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

#### 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Существуют различные классификации АШ в зависимости от степени тяжести гемодинамических нарушений, скорости развития, клинических проявлений.

##### По степени тяжести:

- **1-я степень тяжести АШ:** Гемодинамические нарушения незначительные, артериальное давление (АД) снижено на 30–40 мм рт.ст. от рабочих величин. Начало АШ может сопровождаться появлением предвестников (зуд кожи, сыпь, першение в горле, кашель и др.). Пациент в сознании, может быть возбуждение или вялость, беспокойство, страх смерти и пр. Отмечаются чувство жара, шум в ушах, головная боль, сжимающая боль за грудиной. Кожные покровы гиперемированы, возможны крапивница, ангиоотек, риноконъюнктивит, кашель и пр.
- **2-я степень тяжести АШ:** Гемодинамические нарушения более выражены. Продолжается снижение АД ниже 90–60/40 мм рт.ст. Воз-

можно потеря сознания. У больного могут быть чувство беспокойства, страха, ощущение жара, слабость, зуд кожи, крапивница, ангиоотек, симптомы ринита, затруднение глотания, осиплость голоса (вплоть до афонии), головокружение, шум в ушах, парестезии, головная боль, боли в животе, в пояснице, в области сердца. При осмотре — кожа бледная, иногда синюшная, одышка, стридорозное дыхание, хрипы в легких. Тоны сердца глухие, тахикардия, тахикардия. Может быть рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

- **3-я степень тяжести АШ:** Потеря сознания, АД 60–40/0 мм рт.ст. Нередко судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков. Тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный.

- **4-я степень тяжести АШ:** АД не определяется. Тоны сердца и дыхание не прослушиваются. Остановка кровообращения и дыхания — применяется протокол сердечно-легочной реанимации.

Гипотония для детей определена как:

- <70 мм рт.ст. — от 1 месяца до 1 года;
- [ $<70 \text{ мм рт.ст.} + (2 \times \text{возраст в годах})$ ] — от 1 года до 10 лет;
- <90 мм рт.ст. — от 11 до 17 лет.

Первым признаком гипотонии у детей может быть быстро нарастающая тахикардия [22, 23].

#### По характеру течения:

- а) Злокачественное течение характеризуется острым началом с быстрым падением АД (диастолическое — до 0 мм рт.ст.), нарушением сознания и нарастанием симптомов дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма. Данная форма достаточно резистентна к интенсивной терапии и прогрессирует с развитием тяжелого отека легких, стойкого падения АД и глубокой комы. Чем быстрее развивается анафилактический шок, тем более вероятно развитие тяжелого анафилактического шока с возможным летальным исходом. Именно поэтому для данного течения анафилактического шока характерен неблагоприятный исход.
- б) Острое доброкачественное течение характерно для типичной формы АШ. Расстройство сознания носит характер оглушения или сопора, сопровождается умеренными функциональными изменениями сосудистого тонуса и признаками дыхательной недостаточности. Для острого доброкачественного течения АШ характерны наличие хорошего эффекта от своевременной и адекватной терапии, благоприятный исход.
- в) Затяжной характер течения наблюдается после проведения активной протившоковой тера-

пии, которая дает временный или частичный эффект. В последующий период симптоматика не такая острая, как при первых двух разновидностях АШ, но отличается резистентностью к терапевтическим мерам, что нередко приводит к формированию таких осложнений, как пневмония, гепатит, энцефалит. Данное течение характерно для АШ, развившегося вследствие введения препаратов пролонгированного действия.

- г) Рецидивирующее течение характеризуется возникновением повторного шокового состояния после первоначального купирования его симптомов. Часто развивается после применения ЛС пролонгированного действия. Рецидивы по клинической картине могут отличаться от первоначальной симптоматики, в ряде случаев имеют более тяжелое и острое течение, более резистентны к терапии.

Абортивное течение — наиболее благоприятное.

Часто протекает в виде асфиктического варианта АШ. Гемодинамические нарушения при этой форме АШ выражены минимально. Купируется достаточно быстро [24].

По доминирующей клинической симптоматике:

- а) Типичный вариант — гемодинамические нарушения часто сочетаются с поражением кожи и слизистых (крапивница, ангиоотек), бронхоспазм.
- б) Гемодинамический вариант — гемодинамические нарушения выступают на первый план или носят изолированный характер.
- в) Асфиктический вариант — преобладают симптомы острой дыхательной недостаточности.
- г) Абдоминальный вариант — преобладают симптомы поражения органов брюшной полости в сочетании с гемодинамическими или асфиктическими проявлениями.
- д) Церебральный вариант — преобладают симптомы поражения центральной нервной системы в сочетании с гемодинамическими или асфиктическими проявлениями [24].

#### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АШ обычно развивается в течение двух часов после воздействия аллергена, обычно в течение 30 минут при пищевой аллергии и быстрее при реакции на ЛС для парентерального введения или яд насекомых. В случаях фатальных реакций среднее время от первых симптомов до остановки кровообращения составляло 30, 15 и 5 минут для пищевых продуктов, ядов насекомых и ЛС для парентерального введения соответственно [25, 26].

Для клинической картины развития анафилаксии и АШ характерно наличие одного из трех диагностических критериев:

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи и/или слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, небного язычка) в сочетании:
  - А) с респираторными нарушениями (диспноэ, бронхоспазм, свистящие хрипы, снижение скорости потока, гипоксемия);
  - Б) снижение АД или ассоциированные с ним симптомы поражения органов-мишеней (гипотония, потеря сознания, недержание вследствие расслабления сфинктеров).
2. Два или более из следующих симптомов, возникших остро после контакта с возможным аллергеном, но при обязательном наличии жизнеугрожающих нарушений со стороны дыхания и/или кровообращения:
  - А) Поражение кожи и/или слизистых в виде генерализованной крапивницы, зуда и/или эритемы, отека губ, языка, век, ушей, небного язычка.
  - Б) Респираторные проявления (затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стридор, гипоксемия).
  - В) Внезапное снижение АД и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, недержания вследствие расслабления сфинктеров.
  - Г) Персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.
3. Снижение АД после контакта с известным для данного пациента аллергеном. Критерии снижения АД см. раздел 1.5 Классификация по степени тяжести [1, 27, 28].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Как правило, диагноз АШ устанавливается на основании клинической картины заболевания (острое начало характерных симптомов через минуты, часы после контакта с триггером) и обстоятельств, при которых возникла реакция (применение ЛС, употребление пищевого продукта, ужаление перепончатокрылым, без установленной причины) [16].

Дифференциальная диагностика проводится:

- с другими видами шока (кардиогенный, септический и пр.);

- другими острыми состояниями, сопровождающимися артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, синкопальные состояния, тромбоэмболия легочной артерии, эпилепсия, солнечный и тепловой удары, гипогликемия, гиповолемия, передозировка ЛС, аспирация и др.;
- вазовагальными реакциями;
- психогенными реакциями (истерия, панические атаки);
- системным мастоцитозом [4].

### *2.1. Жалобы и анамнез*

**Рекомендуется** всем пациентам с предполагаемой анафилаксией или АШ собрать информацию обо всех возможных провоцирующих факторах с целью их верификации [4, 22].

**Уровень убедительности данных С (уровень достоверности данных 5).**

**Комментарий:** Сбор анамнеза и жалоб чаще всего возможен после стабилизации состояния и играет важную роль для постановки диагноза анафилаксии и АШ, определения причины его развития и профилактики повторных реакций.

При сборе анамнеза у всех пациентов **рекомендуется** обратить внимание:

- 1) на обстоятельства, при которых развился АШ (введение ЛС, употребление пищевого продукта, ужаление насекомым, проведение АСИТ);
- 2) время возникновения реакции — внезапное развитие характерных симптомов (через минуты, часы) после воздействия триггера, часто быстрое прогрессирование симптомов;
- 3) наличие факторов, повышающих риск развития тяжелого АШ (пожилой возраст, сопутствующая патология: бронхиальная астма и другие хронические заболевания органов дыхания, тяжелые атопические заболевания, сердечно-сосудистая патология, мастоцитоз, прием бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и др.) [4, 14, 22, 23, 29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Рекомендуется** всем пациентам с предполагаемой анафилаксией или АШ оценить характерные для клинической картины жалобы с целью постановки диагноза, определения варианта, характера течения, степени тяжести заболевания [4, 22].

**Уровень убедительности данных С (уровень достоверности данных 5).**

**Комментарий:** Жалобы пациента зависят от степени тяжести, доминирующей клинической симптоматики, характера течения АШ. Жалобы

(при сохраненном сознании) на кожный зуд, высыпания на коже, отек глаз, слизистой полости рта, слизистые выделения из носа, чихание, кашель, одышку, боли в груди, животе, металлический привкус во рту, беспокойство, чувство страха, тревогу, озноб, слабость, головокружение, онемение языка, пальцев, шум в ушах, ухудшение зрения, тошноту, схваткообразные боли в животе [22, 30].

### 2.2. Физикальное обследование

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией или АШ провести физикальный осмотр с целью постановки диагноза, определения варианта, характера течения, степени тяжести [22, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий:** Обязательным критерием анафилаксии/АШ являются жизнеугрожающие нарушения со стороны дыхания и/или снижение АД в сочетании с нарушениями со стороны других органов и систем:

- сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, нарушения ритма сердца, сжимающая боль за грудиной, шум в ушах, парестезии, недержание мочи, кала, остановка сердца;
- кожных покровов и слизистых: эритема и гиперемия, генерализованный зуд кожи и слизистых, уртикарные высыпания, ангиоотек губ, языка, периорбитальный отек, конъюнктивит, на более поздних стадиях — бледность, холодный пот, цианоз губ;
- дыхательной системы: ринит, ринорея, чихание, одышка, кашель, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, дисфония, стридор, отек дыхательных путей (возможно развитие асфиксии при отеке гортани);
- центральной нервной системы: головная боль, головокружение, изменение поведения, возбуждение, вялость, страх смерти, судороги, потеря сознания, мидриаз;
- желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея;
- других органов и систем: металлический привкус во рту, метроррагия [22].

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

**Рекомендуется** пациентам с подозрением на анафилаксию/АШ для дифференциальной диагностики с другими видами шока определение активности сывороточной триптазы в крови через 15 минут — 3 часа после возникновения первых симптомов и после выздоровления [12, 19]. Диагностически значимым является повышение уровня триптазы выше чем  $(1,2 \times \text{базальный уровень триптазы} + 2 \text{ мг/дл})$  [27].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** Нормальный уровень сывороточной триптазы не исключает диагноз АШ. Уровень сывороточной триптазы может повышаться при других состояниях (инфаркт миокарда, травма, эмболия амниотическими водами, синдром внезапной младенческой смерти, мастоцитоз) [31, 32]. В настоящее время тест недоступен к экстренному применению в широкой клинической практике.

### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией/АШ обязательно мониторировать АД, пульс, частоту дыхательных движений для оказания неотложной помощи [33, 34].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий:** При отсутствии возможности подсоединить монитор измерять АД, пульс вручную каждые 2–5 минут, контролировать уровень оксигенации [4].

### 2.5. Иные диагностические исследования

Не проводятся.

**3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### 3.1. Консервативное лечение

При выявлении критериев анафилаксии, АШ любыми лицами необходимо немедленно вызвать помощь для оказания первой медицинской помощи [22, 30].

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией/АШ незамедлительно ввести эпинефрин\*\* для купирования анафилаксии/АШ [13, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).**

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией/АШ в/м введение эпинефрина\*\* в переднебоковую поверхность верхней трети бедра, при необходимости — через одежду (данная локализация предпочтительна в сравнении с введением в дельтовидную мышцу и подкожным введением) для купирования анафилаксии/АШ [35–38].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией/АШ введение эпинефрина\*\* из расчета 0,01 мг/кг,

максимальная разовая доза для взрослого пациента составляет 0,5 мг, для ребенка 6–12 лет — 0,3 мг, до 6 лет — 0,15 мг для купирования анафилаксии/АШ [2, 22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется** пациенту с анафилаксией/АШ при отсутствии ответа на первую дозу не менее чем через 5 минут, в/м ввести повторную дозу эпинефрина\*\* для достижения клинического эффекта [30, 39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется** пациенту с анафилаксией/АШ при недостаточном ответе на 2 и более дозы эпинефрина\*\* в/м, в/в введение эпинефрина\*\* осуществлять только при мониторинговании сердечной деятельности [30].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Рекомендуется** пациенту с анафилаксией/АШ при отсутствии эффекта от в/м введения эпинефрина\*\* ввести его в/в в разведении до 1:10 000 (1 мл раствора эпинефрина\*\* на 10 мл раствора натрия хлорида\*\* 0,9%) для купирования анафилаксии/АШ [39–43].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется** пациенту с анафилаксией/АШ при неэффективности трех болюсов эпинефрина\*\*, введенных в/в или в/м, начать инфузию эпинефрина\*\* в дозе 0,1 мкг/кг/мин с титрованием дозы (до 1 мкг/кг/мин) для купирования анафилаксии/АШ [42, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией/АШ прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм для купирования анафилаксии/АШ [4, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий:** При развитии АШ на: в/в введение ЛС — немедленно остановить введение ЛС, сохранить венозный доступ; яд перепончатокрылых — удалить жало (при наличии), выше места ужаления на конечность наложить венозный жгут [4]. Если удаление аллергена требует значительных затрат времени (например, промывания желудка), делать этого не следует.

**Рекомендуется** всех пациентов с анафилаксией/АШ уложить в положение на спине, приподнять нижние конечности. В случае если пациент без сознания, провести прием Сафара для обеспечения проходимости дыхательных путей [4, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий:** Нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу. В случае если пациент без сознания, следует повернуть его голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. Если у пациента установлены зубные протезы, их необходимо удалить [4].

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией/АШ обеспечить поступление кислорода средним потоком через лицевую маску для восполнения кислорода в тканях организма [28, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется** пациенту с анафилаксией/АШ после введения эпинефрина\*\* в/в введение солевых растворов болюсно для профилактики гиповолемии [30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий:** Если вызвавшее аллергию ЛС вводилось в/в, то необходимо сохранить доступ [24]. Рекомендованная доза солевых растворов составляет 20 мл/кг массы тела [28]. Применяется подогретый (по возможности) 0,9% раствор натрия хлорида\*\* или, предпочтительнее, сбалансированный солевой раствор (500–1000 мл для пациента с нормотонзией и 1000–2000 мл для пациента с артериальной гипотонзией); при наличии в анамнезе сердечной недостаточности — не более 250 мл за 5–10 минут, у детей — 20 мл/кг [43]. Растворы декстрозы\*\* не рекомендуются вследствие быстрой экстравазации введенного объема [45].

**Рекомендуется** пациенту с анафилаксией/АШ после введения эпинефрина\*\* введение кортикостероидов для системного использования для снижения риска продленной фазы респираторных проявлений [4, 30]. Начальные дозы: Взрослым: дексаметазон\*\* 8–32 мг в/в капельно, или преднизолон\*\* 90–120 мг в/в капельно или струйно, или #метилпреднизолон\*\* 50–120 мг в/в струйно, или гидрокортизон\*\* 200 мг в/м или в/в медленно, #бетаметазон 8–32 мг в/в капельно. Детям: #метилпреднизолон\*\* 1 мг/кг, максимум 50 мг, или #преднизолон\*\* 2–5 мг/кг, или гидрокортизон\*\* детям старше 12 лет — 100 мг, 6–12 лет — 50 мг, младше 6 лет — 25 мг в/м или в/в медленно, или #бетаметазон 20–125 мкг /кг или 0,6–3,75 мг/ мл через 12 или 24 часа [39, 46].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** Длительность и доза кортикостероидов для системного использования подбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений.

**Не рекомендуется** пульс-терапия кортикостероидами для системного использования пациентам с анафилаксией/АШ [4].

**Уровень убедительности данных С (уровень достоверности данных 5).**

**Рекомендуется** пациенту с анафилаксией/АШ после стабилизации АД, если есть проявления со стороны кожи и слизистых, введение антигистаминных препаратов системного действия для уменьшения проницаемости капилляров, отека тканей, зуда и гиперемии. Рекомендуемые дозировки: клемастин 0,1% — 2 мл (2 мг) взрослым для в/в или в/м введения, детям — в/м по 25 мкг/кг в сутки, разделяя на 2 инъекции; хлоропирамин\*\* 2% — 1 мл (20 мг) для в/в или в/м введения взрослым 1–2 мл, детям — начинают лечение с дозы 5 мг (0,25 мл); дифенгидрамин\*\* для взрослого — 25–50 мг, для ребенка весом менее 35–40 кг — 1 мг/кг, максимально 50 мг [1, 32, 39, 47].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий:** Начало действия антигистаминных препаратов существенно превышает начало действия эпинефрина\*\*, поэтому в данном случае нет пользы их немедленного введения после возникновения эпизода анафилаксии/АШ. Но существенным ограничением является факт возможного усугубления гипотензии при быстром внутривенном введении. Поэтому для взрослых дифенгидрамин\*\* назначается медленно (не менее 5 минут) внутривенно в дозе 25–50 мг [45]. Детям весом менее 35–40 кг — 1 мг/кг, максимально 50 мг. Запрещен при недоношенности и в период новорожденности.

**Рекомендуется** пациентам с анафилаксией/АШ при сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина\*\*, применение бета2-адреностимулятора селективного [30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### 3.2. Хирургическое лечение

Не проводится.

### 3.3. Иное лечение

Не проводится.

Диетотерапия и обезболивание не применяются.

## 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не разработаны.

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

**Рекомендуется** всем пациентам с анафилаксией/АШ консультация врача аллерголога-иммунолога для выявления аллергена, вызвавшего АШ, и получения рекомендаций по дальнейшему предотвращению контакта с аллергеном [30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется** всех пациентов с анафилаксией/АШ обучить оказанию первой помощи в случае развития повторного АШ [30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется** всем пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативным вмешательством, рентгеноконтрастным исследованием проводить премедикацию: за 1 час до вмешательства вводят #дексаметазон\*\* 4–8 мг или #преднизолон\*\* 30–60 мг в/м или в/в капельно на 0,9% растворе натрия хлорида\*\*; клемастин 0,1% — 2 мл или #хлоропирамин\*\* 0,2% — 1–2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида\*\* или 5% растворе декстрозы\*\* [39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

## 6. Организация оказания медицинской помощи

Вызов реанимационной бригады или скорой медицинской помощи.

### Показания к госпитализации

Показана экстренная госпитализация в стационар с отделением интенсивной терапии и реанимации при диагностике анафилаксии/АШ. Госпитализация в отделении реанимации не менее 24 часов.

### Показания к выписке пациента из стационара

При купировании анафилаксии или АШ, учитывая невозможность предсказать их затяжное или рецидивирующее течение, показана госпитализация на срок не менее 12–24 часов [30]. При необходимости возможно продление на 2–3 суток. В течение 3–4 недель могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем, в связи с чем требуется амбулаторное наблюдение [24].

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

### Прогноз

Даже при правильно оказанной медицинской помощи возможен летальный исход [33, 34, 43–45, 48–50].



**Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Оценка выполнения	
		Да	Нет
1	Прекращение поступления аллергена в организм	Да	Нет
2	Немедленное введение эпинефрина**	Да	Нет
3	Введение эпинефрина** должно проводиться в/м в переднебоковую поверхность верхней трети бедра	Да	Нет
4	Введение кортикостероидов для системного использования для снижения риска продленной фазы респираторных проявлений	Да	Нет
5	Вызов реанимационной бригады или скорой медицинской помощи	Да	Нет
6	Положение больного горизонтально на спине с поднятыми нижними конечностями и повернутой набок головой	Да	Нет
7	Рекомендована подача кислорода при средней скорости потока через лицевую маску	Да	Нет
8	При отсутствии ответа на первую дозу повторная доза эпинефрина** может быть введена в/м не менее чем через 5 минут после предыдущей	Да	Нет
9	Эпинефрин** в/в может вводиться при недостаточном ответе на 2 и более дозы эпинефрина** в/м только при мониторинговании сердечной деятельности	Да	Нет
10	Мониторирование пульса, АД, частота дыхательных движений	Да	Нет

**ЛИТЕРАТУРА**

- Sampson H., Muñoz-Furlong A., Campbell R., et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 117, N 2. P. 391–397. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
- Soar J., Pumphrey R., Cant A., et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions — Guidelines for healthcare providers // *Resuscitation.* 2008. Vol. 77, N 2. P. 157–169. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.02.001
- Shaker M., Wallace D., Golden D., et al. Anaphylaxis — a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145, N 4. P. 1082–1123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
- Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / Под ред. акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. Москва, 2014. С. 35–47.
- Wood R., Camargo C., Lieberman P., et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014. Vol. 133, N 2. P. 461–467. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
- Turner P., Gowland M., Sharma V., et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015. Vol. 135, N 4. P. 956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
- Ye Y., Kim M., Kang H., et al. Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015. Vol. 7, N 1. P. 22–29. doi: 10.4168/air.2015.7.1.22
- Vale S., Smith J., Said M., et al. ASCIA guidelines for prevention of anaphylaxis in schools, pre-schools and childcare: 2012 update // *J Paediatr Child Health.* 2013. Vol. 49, N 5. P. 342–345. doi: 10.1111/jpc.12166
- Sole D., Ivancevich J., Borges M., et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA) // *Clinics (Sao Paulo).* 2011. Vol. 66, N 6. P. 943–947. doi: 10.1590/s1807-59322011000600004
- Ryan K., Martin Caravati E. Life-threatening anaphylaxis following envenomation by two different species of Crotalidae // *J Wilderness Med.* 1994. Vol. 5, N 3. P. 263–268. doi: 10.1580/0953-9859-5.3.263
- Fischer D., Vander Leek T., Ellis A., Kim H. Anaphylaxis // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018. Vol. 14, N S2. P. 54. doi: 10.1186/s13223-018-0283-4
- Panesar S., Javad S., de Silva D., et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review // *Allergy.* 2013. Vol. 68, N 11. P. 1353–1361. doi: 10.1111/all.12272
- Simons F., Ebisawa M., Sanchez-Borges M., et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines // *World Allergy Organ J.* 2015. Vol. 8, N 1. P. 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
- Есакова Н.В., Пампура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев // *Российский аллергологический журнал.* 2013. № 5. С. 22–27.
- Bock S., Muñoz-Furlong A., Sampson H. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 107, N 1. P. 191–193. doi: 10.1067/mai.2001.112031
- Sampson H., Muñoz-Furlong A., Bock S., et al. Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 115, N 3. P. 584–591. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.009
- Simons F. Anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 2. P. S161–S181. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.981
- Clinical aspects of Immunology, 3rd, Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann R. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975.
- Сафина Л.Ф., Фассахов Р.С., Решетникова И.Д., Макарова Л.В. Анафилактический шок: ретроспективный анализ госпитализаций по данным аллергологического

- отделения города Казани // Практическая медицина. 2014. № 7. С. 91–95.
20. Ma L., Danoff T., Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133, N 4. P. 1075–1083. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.029
  21. Mehr S., Liew W., Tey D., Tang M. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis // *Clin Exp Allergy.* 2009. Vol. 39, N 9. P. 1390–1396. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03276.x
  22. Simons F., Arduzzo L., Bilò M., et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis // *World Allergy Organ J.* 2011. Vol. 4, N 2. P. 13–37. doi: 10.1097/wox.0b013e318211496c
  23. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J., et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, N 3. P. 477–480.e42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022
  24. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. Москва: Медицина, 1983. 159 с.
  25. De Silva I., Mehr S., Tey D., Tang M. Paediatric anaphylaxis: a 5year retrospective review // *Allergy.* 2008. Vol. 63, N 8. P. 1071–1076. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01719.x
  26. Pumphrey R.S. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions // *Clin Exp Allergy.* 2000. Vol. 30, N 8. P. 1144–1150. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x
  27. Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R., Passalacqua G. Speaking the same language: the world allergy organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 3. P. 569–574.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.060
  28. Simons F. Anaphylaxis in infants: Can recognition and management be improved? // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 3. P. 537–540. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.025
  29. Worm M., Edenharter G., Ruëff F., et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe // *Allergy.* 2012. Vol. 67, N 5. P. 691–698. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x
  30. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
  31. Valent P., Akin C., Arock M., et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal // *Int Arch Allergy Immunol.* 2012. Vol. 157, N 3. P. 215–225. doi: 10.1159/000328760
  32. Laroche D., Gomis P., Gallimidi E., et al. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia // *Anesthesiology.* 2014. Vol. 121, N 2. P. 272–279. doi: 10.1097/aln.0000000000000276
  33. Soar J., Pumphrey R., Cant A., et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions —Guidelines for healthcare providers // *Resuscitation.* 2008. Vol. 77, N 2. P. 157–169. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.02.001
  34. Brown S., Mullins R., Gold M. Anaphylaxis: diagnosis and management // *Med J Aust.* 2006. Vol. 185, N 5. P. 283–289. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00563.x
  35. Simons F., Roberts J., Gu X., Simons K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol.* 1998. Vol. 101, N 1. P. 33–37. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70190-3
  36. Simons F., Gu X., Simons K. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 108, N 5. P. 871–873. doi: 10.1067/mai.2001.119409
  37. Sampson H., Mendelson L., Rosen J. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents // *N Engl J Med.* 1992. Vol. 327, N 6. P. 380–384. doi: 10.1056/nejm199208063270603
  38. Søreide E., Buxrud T., Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment // *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988. Vol. 32, N 4. P. 339–342. doi: 10.1111/j.1399-6576.1988.tb02740.x
  39. Незабудкин С.Н., Галустян А.Н., Незабудкина А.С. и др. Анафилактический шок. Современный взгляд // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 4. С. 143–150.
  40. Sheikh A., Shehata Y.A., Brown S.G., Simons F.E. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review // *Allergy.* 2009. Vol. 64, N 2. P. 204–212. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01926.x
  41. Campbell R.L., Bellolio M.F., Knutson B.D., et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015. Vol. 3, N 1. P. 76–80. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.007
  42. McLean-Tooke A., Bethune C., Fay A., Spickett G. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? // *BMJ.* 2003. Vol. 327, N 7427. P. 1332–1335. doi: 10/1136/bmj.327.7427.1332
  43. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Anaphylaxis: Emergency treatment guidelines. ASCIA; Available at: <https://allergy.org.au/patients/about-allergy/anaphylaxis>
  44. Harper N., Dixon T., Dugué P., et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia // *Anaesthesia.* 2009. Vol. 64, N 2. P. 199–211. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05733.x
  45. Pumphrey R., Gowland M. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006 // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119, N 4. P. 1018–1019. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.021
  46. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Практическое руководство / Под ред. акад. РАН Р.М. Хаитова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. С. 90–95.
  47. Kolawole H., Marshall S., Crilly H., et al.; Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group. Australian and New Zealand College of anaesthetists perioperative anaphylaxis management guidelines // *Anaesth Intensive Care.* 2017. Vol. 45, N 2. P. 151–158. doi: 10.1177/0310057X1704500204
  48. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. Москва, 2019. С. 52–69.
  49. Dykewicz M., Fineman S. Executive summary of joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998. Vol. 81, N 5. P. 463–468. doi: 10.1016/s1081-1206(10)63152-3
  50. Баялиева А.Ж., Заболотских И.Б., Лебединский К.М. и др. Профилактика и лечение периоперационной анафилаксии и анафилактического шока // *Анестезиология и реаниматология.* 2018. № 1-2. С. 82–90. doi: 10.17116/anaesthesiology201801-02182

## REFERENCES

- Sampson H, Muñoz-Furlong A, Campbell R et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391–397. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
- Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions — Guidelines for health-care providers. *Resuscitation.* 2008;77(2):157–169. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.02.001
- Shaker M, Wallace D, Golden D, et al. Anaphylaxis — a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1082–1123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
- Allergology. Federal clinical guidelines. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow; 2014. P. 35–47. (In Russ).
- Wood R, Camargo C, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):461–467. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
- Turner P, Gowland M, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
- Ye Y, Kim M, Kang H, et al. Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(1):22–29. doi: 10.4168/aair.2015.7.1.22
- Vale S, Smith J, Said M, et al. ASCIA guidelines for prevention of anaphylaxis in schools, pre-schools and childcare: 2012 update. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(5):342–345. doi: 10.1111/jpc.12166
- Sole D, Ivancevich J, Borges M, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):943–947. doi: 10.1590/s1807-59322011000600004
- Ryan K., Martin Caravati E. Life-threatening anaphylaxis following envenomation by two different species of Crotalidae. *J Wilderness Med.* 1994;5(3):263–268. doi: 10.1580/0953-9859-5.3.263
- Fischer D, Vander Leek T, Ellis A, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(S2):54. doi: 10.1186/s13223-018-0283-4
- Panesar S, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11):1353–1361. doi: 10.1111/all.12272
- Simons F, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
- Esakova NV, Pampura AN. Food anaphylaxis in children: retrospective analysis of 53 cases. *Russian Journal of Allergy.* 2013;(5):22–27. (In Russ).
- Bock S, Muñoz-Furlong A, Sampson H. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):191–193. doi: 10.1067/mai.2001.112031
- Sampson H, Muñoz-Furlong A, Bock S, et al. Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):584–591. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.009
- Simons F. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S161–S181. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.981
- Clinical aspects of Immunology, 3rd, Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann R. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975.
- Safina LF, Fassakhov RS, Reshetnikova ID, Makarova LV. Anaphylactic shock: retrospective analysis of hospitalizations by the data of Kazan allergology department. *Practical medicine.* 2014;(7):91–95. (In Russ).
- Ma L, Danoff T, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1075–1083. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.029
- Mehr S, Liew W, Tey D, Tang M. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1390–1396. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03276.x
- Simons F, Arduoso L, Bilò M., et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13–37. doi: 10.1097/wox.0b013e318211496c
- Lieberman P, Nicklas R, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477–480.e42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022
- Lopatin AS. Medicinal anaphylactic shock. Moscow: Medicina; 1983. 159 p. (In Russ).
- De Silva I, Mehr S, Tey D, Tang M. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy.* 2008;63(8):1071–1076. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01719.x
- Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(8):1144–1150. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x
- Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey R, Passalacqua G. Speaking the same language: the world allergy organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569–574.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.060
- Simons F. Anaphylaxis in infants: Can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):537–540. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.025
- Worm M, Edenharter G, Ruëff F, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012;67(5):691–698. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
- Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):215–225. doi: 10.1159/000328760
- Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, et al. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology.* 2014;121(2):272–279. doi: 10.1097/aln.0000000000000276
- Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions — Guidelines for health-care providers. *Resuscitation.* 2008;77(2):157–169. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.02.001

34. Brown S, Mullins R, Gold M. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2006;185(5):283–289. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00563.x
35. Simons F, Roberts J, Gu X, Simons K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(1):33–37. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70190-3
36. Simons F, Gu X, Simons K. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):871–873. doi: 10.1067/mai.2001.119409
37. Sampson H, Mendelson L, Rosen J. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327(6):380–384. doi: 10.1056/nejm199208063270603
38. Søreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32(4):339–342. doi: 10.1111/j.1399-6576.1988.tb02740.x
39. Nezabudkin SN, Galustyan AN, Nezabudkina AS, et al. Anaphylactic shock, modern view. *Medicine: theory and practice.* 2018;3(4):143–150. (In Russ).
40. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy.* 2009;64(2):204–212. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01926.x
41. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):76–80. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.007
42. McLean-Tooke A, Bethune C, Fay A, Spickett G. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ.* 2003;327(7427):1332–1335. doi: 10/1136/bmj.327.7427.1332
43. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Anaphylaxis: Emergency treatment guidelines. ASCIA; Available at: <https://allergy.org.au/patients/about-allergy/anaphylaxis>
44. Harper N, Dixon T, Dugué P, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 2009;(2):199–211. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05733.x
45. Pumphrey R, Gowland M. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1018–1019. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.021
46. Tactics of diagnosis and treatment of allergic diseases and immunodeficiency. Practical guide. Ed. by R.M. Khaitov. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. P. 90–95. (In Russ).
47. Kolawole H, Marshall S, Crilly H, et al. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group / Australian and New Zealand College of anaesthetists perioperative anaphylaxis management guidelines. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(2):151–158. doi: 10.1177/0310057X1704500204
48. Allergology and clinical immunology. Clinical guidelines. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow; 2019. P. 52–69. (In Russ).
49. Dykewicz M, Fineman S. Executive summary of joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5):463–468. doi: 10.1016/s1081-1206(10)63152-3
50. Bayalieva AZh, Zabolotskikh IB, Lebedinsky KM, et al. Prevention and treatment of perioperative anaphylaxis and anaphylactic shock. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2018;(1-2):82–90. (In Russ). doi: 10.17116/anaesthesiology201801-02182

### Приложение А1.

#### Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

**Астафьева Наталья Григорьевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;  
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

**Баялиева Айнагуль Жолдошевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7577-3284>;  
eLibrary SPIN: 3098-0228; e-mail: bayalieva1@yandex.ru

**Заболотских Игорь Борисович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>;  
eLibrary SPIN: 5142-1661; e-mail: pobeda\_zib@mail.ru

**Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650;  
e-mail: instimmun@yandex.ru

**Куликов Александр Вениаминович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>;  
eLibrary SPIN: 7209-3863; e-mail: kulikov1905@yandex.ru

**Латышева Татьяна Васильевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;  
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

**Natalia G. Astafieva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;  
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

**Ainagul Zh. Bayalieva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7577-3284>;  
eLibrary SPIN: 3098-0228; e-mail: bayalieva1@yandex.ru

**Igor B. Zabolotskikh**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>;  
eLibrary SPIN: 5142-1661; e-mail: pobeda\_zib@mail.ru

**Natalya I. Ilyina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650;  
e-mail: instimmun@yandex.ru

**Alexander V. Kulikov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>;  
eLibrary SPIN: 7209-3863; e-mail: kulikov1905@yandex.ru

**Tatiana V. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;  
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

**Лебединский Константин Михайлович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>;  
eLibrary SPIN: 3590-2308; e-mail: [mail@lebedinski.com](mailto:mail@lebedinski.com)

**Мусаева Татьяна Сергеевна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-852X>;  
eLibrary SPIN: 8870-0230;  
e-mail: [musayeva\\_tanya@mail.ru](mailto:musayeva_tanya@mail.ru)

**Мясникова Татьяна Николаевна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;  
eLibrary SPIN: 4684-3112; e-mail: [t\\_miasnikova@mail.ru](mailto:t_miasnikova@mail.ru)

**Пампура Александр Николаевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;  
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: [apampura1@mail.ru](mailto:apampura1@mail.ru)

**Фассахов Рустэм Салахович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9322-2689>;  
eLibrary SPIN: 1748-7760; e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru)

**Хлудова Людмила Геннадьевна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-0924>;  
eLibrary SPIN: 3335-3394;  
e-mail: [Lg.khludova@gmail.com](mailto:Lg.khludova@gmail.com)

**Шифман Ефим Муневич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>;  
eLibrary SPIN: 4582-8494; e-mail: [eshifman@mail.ru](mailto:eshifman@mail.ru)

**Konstantin M. Lebedinskii**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>;  
eLibrary SPIN: 3590-2308; e-mail: [mail@lebedinski.com](mailto:mail@lebedinski.com)

**Tatiana S. Musayeva**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-852X>;  
eLibrary SPIN: 8870-0230;  
e-mail: [musayeva\\_tanya@mail.ru](mailto:musayeva_tanya@mail.ru)

**Tatiana N. Myasnikova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;  
eLibrary SPIN: 4684-3112; e-mail: [t\\_miasnikova@mail.ru](mailto:t_miasnikova@mail.ru)

**Alexander N. Pampura**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;  
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: [apampura1@mail.ru](mailto:apampura1@mail.ru)

**Rustem S. Fassakhov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9322-2689>;  
eLibrary SPIN: 1748-7760; e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru)

**Ludmila G. Khludova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-0924>;  
eLibrary SPIN: 3335-3394;  
e-mail: [Lg.khludova@gmail.com](mailto:Lg.khludova@gmail.com)

**Efim M. Shifman**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>;  
eLibrary SPIN: 4582-8494; e-mail: [eshifman@mail.ru](mailto:eshifman@mail.ru)

## Приложение А2.

### Методология разработки клинических рекомендаций

#### ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

1. врач-акушер-гинеколог;
2. врач-аллерголог-иммунолог;
3. врач-анестезиолог-реаниматолог;
4. врач-гастроэнтеролог;
5. врач-генетик;
6. врач-дерматовенеролог;
7. врач-детский хирург;
8. врач-лабораторный генетик;
9. врач-неонатолог;
10. врач общей практики (семейный врач);
11. врач-ортодонт;
12. врач-оториноларинголог;
13. врач-педиатр;
14. врач-педиатр городской (районный);
15. врач-педиатр участковый;
16. врач-пластический хирург;
17. врач по гигиене детей и подростков;

18. врач по гигиене труда;
19. врач по общей гигиене;
20. врач приемного отделения;
21. врач скорой медицинской помощи;
22. врач-стоматолог;
23. врач-стоматолог детский;
24. врач-стоматолог-ортопед;
25. врач-стоматолог-терапевт;
26. врач-стоматолог-хирург;
27. врач-терапевт;
28. врач-терапевт подростковый;
29. врач-терапевт участковый;
30. врач-терапевт участковый цехового лечебного участка;
31. врач-трансфузиолог;
32. врач функциональной диагностики;
33. врач-хирург;
34. врач-челюстно-лицевой хирург;
35. врач-эндоскопист.

### Методология разработки клинических рекомендаций

Члены рабочей группы (Мясникова Татьяна Николаевна и Хлудова Людмила Геннадьевна) независимо друг от друга выполняли систематический

поиск и отбор публикаций независимо друг от друга с 01.08.2019 по 23.09.2019. Поиск проводился в поисковой системе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih>).

gov/pubmed/), Кокрановской библиотеке (<http://www.cochranelibrary.com/>), научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>), базе данных EMBASE ([https://www.elsevier.com/solutions/embase biomedical research](https://www.elsevier.com/solutions/embase_biomedical_research)), а также по регистрам клинических испытаний: <https://clinicaltrials.gov/> и [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr search/search](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr_search/search). Было найдено 250 публикаций, и из них было отобрано 110 публикаций. В случае возникновения разногласий при отборе публикации привлекались остальные члены рабочей группы. На основании отобранных публикаций оба эксперта независимо друг от друга сформулировали тезис-рекомендации, которые были оценены с помощью

шкал оценки уровне достоверности доказательств и методов диагностики, оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств), оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств). (Приложение 1, Приложение 2, Приложение 3) В дальнейшем каждая тезис-рекомендация была тщательно обсуждена на общем собрании рабочей группы, во всех случаях разногласия был достигнут консенсус.

### Приложение 1.

#### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

### Приложение 2.

#### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Приложение 3.**  
**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР)**  
**для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических,**  
**диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной

медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

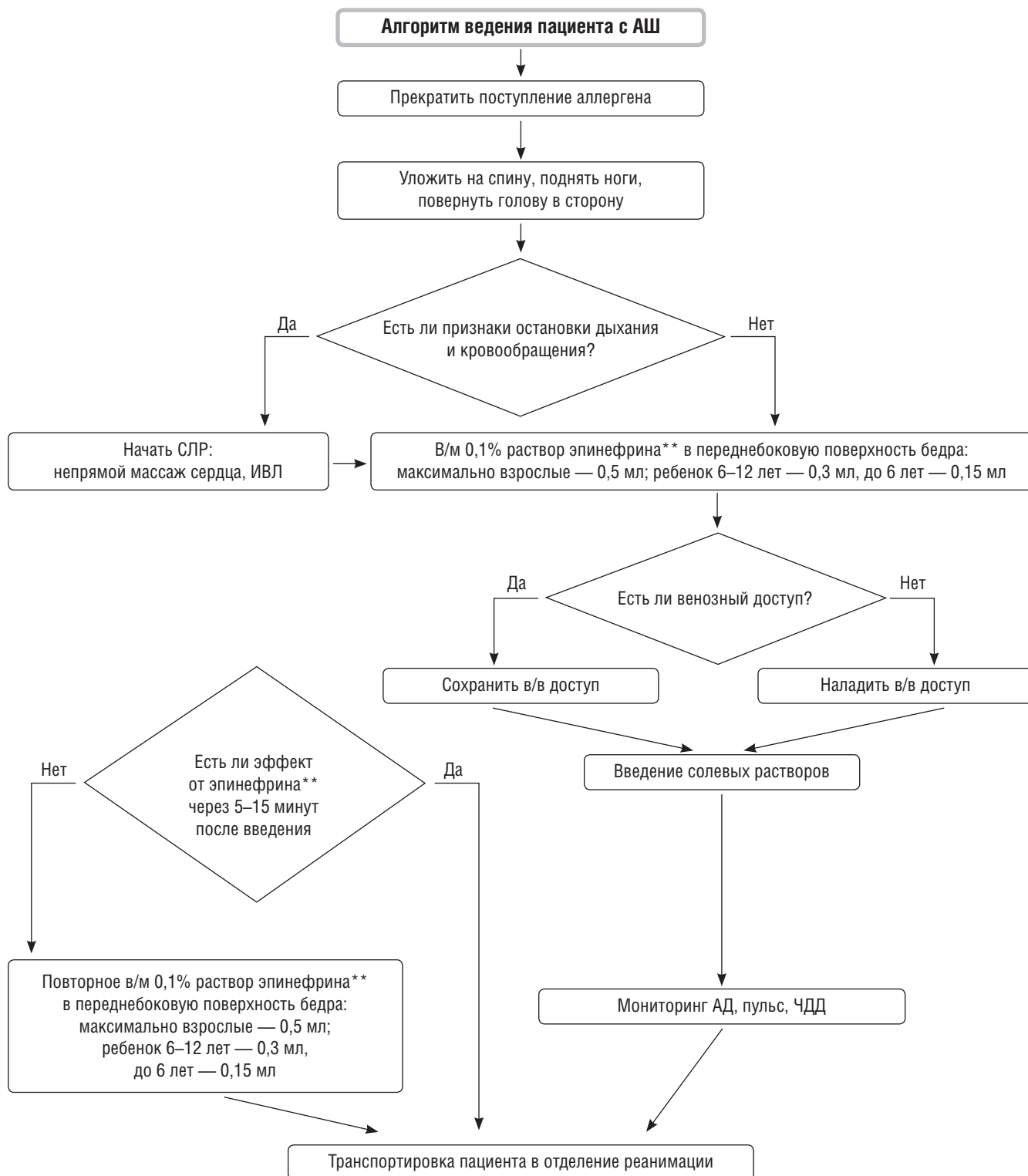
**Приложение А3.**  
**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению**  
**и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов,**  
**инструкции по применению лекарственного препарата**

- |  |  |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».</li> <li>Приказ Минздрава РФ № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра,</li> </ol> | <p>типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».</li> <li>Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».</li> </ol> |
|--|--|

**Приложение А4.**  
**Рекомендуемый противошоковый набор (для процедурных, стоматологических кабинетов)**

- |   |  |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Раствор эпинефрин** 0,1% в ампулах № 10</li> <li>Раствор преднизолона** (30 мг) в ампулах № 10</li> <li>Раствор дексаметазона** (4 мг) в ампулах № 10</li> <li>Раствор гидрокортизона** 100 мг — № 10</li> <li>Раствор бетаметазона (действующие вещества: бетаметазона дипропионат 6,43 мг и бетаметазона натрия фосфат 2,63 мг) в ампулах № 10</li> <li>Дифенгидрамин** 1% в ампулах № 10</li> <li>Клемастин 0,1% — 2 мл</li> <li>Хлоропирамин** 2% — 1 мл</li> <li>Сальбутамол** аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза № 2</li> <li>Раствор декстрозы** 40% в ампулах № 20</li> <li>Раствор хлорида натрия** 0,9% в ампулах № 20</li> <li>Раствор декстрозы** 5% — 250 мл (стерильно) № 2</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Раствор натрия хлорида** 0,9% — 400 мл № 2</li> <li>Раствор атропина** 0,1% в ампулах № 5</li> <li>Этанол** 70% — 100 мл</li> <li>Роторасширитель № 1</li> <li>Языкодержатель № 1</li> <li>Жгут № 1</li> <li>Шприцы одноразового пользования 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл и иглы к ним по 5 шт.</li> <li>В/в катетер или игла (калибром G14–18; 2,2–1,2 мм) № 5</li> <li>Система для в/в капельных инфузий № 2</li> <li>Перчатки медицинские одноразовые 2 пары</li> <li>Воздуховод</li> <li>Аппарат дыхательный ручной (тип АМБУ)</li> <li>Ларингеальная маска</li> </ol> |
|---|--|

**Приложение Б.  
Алгоритм действий врача**





**Приложение В.  
Информация для пациента**

- |   |  |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Пациенты, перенесшие АШ на введение ЛС, должны быть информированы о причинно-значимых ЛС и не должны их применять в дальнейшем.</li><li>2. Пациенты с АШ на ужаления перепончатокрыльями должны избегать ужалений перепончатокрыльями и иметь при себе раствор эпинефрина** 0,1%, кортикостероиды для системного исполь-</li></ol> | <p>зования в растворе, антигистаминные препараты для системного использования.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>3. Пациенты с АШ на пищевые продукты должны исключить эти продукты из употребления и иметь при себе раствор эпинефрина** 0,1%, кортикостероиды для системного использования в растворе, антигистаминные препараты для системного использования.</li></ol> |
|---|--|

**Приложение Г.  
Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента,  
приведенные в клинических рекомендациях**

Нет.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1399>

## Клинико-иммунологические особенности сенсибилизации к тропомиозинам

© М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова

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

### АННОТАЦИЯ.

Тропомиозины — это семейство аллергенных белков, которые содержатся в большом количестве в организме каждого беспозвоночного животного. Сенсибилизация к тропомиозинам может стать причиной жизнеугрожаемой аллергической реакции вплоть до анафилаксии после употребления морепродуктов. Выявление источника первичной сенсибилизации важно для прогнозирования тяжести аллергической реакции.

У мальчика в возрасте 8 лет диагностированы бронхиальная астма, atopический фенотип, контролируемая; пищевая аллергия (синдром оральной аллергии); хроническая рецидивирующая спонтанная крапивница. Методом компонентной диагностики выявлены в высоких концентрациях антитела изотипа IgE к тропомиозинам (от 38,79 до 43,38 kUA/l), к утероглобину и липокалинам кошки и собаки (от 7,79 до 43,38 kUA/l). При анализе клинического значения аллергенов, вызывающих сенсибилизацию к различным группам аллергенов, необходимо конкретизировать первичный сенсибилизатор. В описанном нами случае, вероятнее всего, сенсибилизация к тропомиозинам была обусловлена либо перенесённой глистной инвазией, либо укусами гнуса, поэтому пищевых аллергических реакций на тропомиозины, источником которых были ракообразные, не наблюдали.

**Ключевые слова:** клинический случай; молекулярная аллергодиагностика; тропомиозины

**Для цитирования:** Мокроносова М.А., Желтикова Т.М. Клинико-иммунологические особенности сенсибилизации к тропомиозинам // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1399>

## Clinical and immunological characteristics of sensitization to tropomyosins

© М.А. Mokronosova, Т.М. Zheltikova

I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT.

Tropomyosins are a family of allergenic proteins found in large quantities in all invertebrates. Tropomyosins sensitization causes a life-threatening allergic reaction up to anaphylaxis after eating seafood. Identifying the source of primary sensitization is important to predict the allergic reaction severity. This article describes a clinical case of chronic recurrent urticaria in an 8-year-old boy with tropomyosins sensitization.

An 8-year-old boy was diagnosed with the following: controlled atopic phenotype bronchial asthma, food allergy (oral allergy syndrome), and chronic recurrent spontaneous urticaria. Component diagnostics revealed IgE-aB to tropomyosins in high concentrations from 38.79 to 43.38 kUA/l and cat and dog uteroglobin and lipocalins in high concentrations from 7.79 to 43.38 kUA/l.

It is necessary to specify the primary sensitizer to analyze the clinical significance of allergens that provoke sensitization to various groups of allergens. In this case, sensitization to tropomyosins is most likely described as caused by either a helminthic invasion or midge bites. Therefore, food allergic reactions to tropomyosins caused from crustaceans were not observed.

**Keywords:** case report; component-resolved diagnosis; tropomyosins

**For citation:** Mokronosova MA, Zheltikova TM. Clinical and immunological characteristics of sensitization to tropomyosins. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):73–78. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1399>

Статья поступила 24.09.2021  
Received: 24.09.2021

Принята к печати 02.03.2021  
Accepted: 02.03.2021

Опубликована 12.03.2021  
Published: 12.03.2021

## Актуальность

Тропомиозины — это семейство наиболее алергенных белков, которые содержатся в большом количестве в организме всех беспозвоночных животных, начиная с гельминтов и моллюсков и заканчивая ракообразными, паукообразными и насекомыми. Структура тропомиозина представляет собой альфа-спиральную димерную катушку, в которой белок связывает вдоль всей длины молекулу актина и регулирует взаимодействие тропонина и миозина, осуществляя контроль за сокращением мышечных волокон. Первичная структура тропомиозинов у всех беспозвоночных высококонсервативна. В этой связи наблюдается высокая перекрёстная IgE-реактивность между тропомиозинами различных видов беспозвоночных животных [1, 2]. Алергенные тропомиозины имеют молекулярную массу в диапазоне от 33 до 38 кДа. Высокостабильные при термической обработке, они не теряют свойств алергена даже при длительном нагревании и процессе обработки под высоким давлением.

В соответствии с базой данных Allfam ([www.meduniwien.ac.at/allfam](http://www.meduniwien.ac.at/allfam)), семейство тропомиозинов, относящееся к 10-й группе, самое обширное среди «пищевых» алергенов животного происхождения. В настоящее время это семейство включает 64 молекулы, которые свойственны преимущественно классу ракообразных. Тропомиозин относят к паналлергенам из-за значительной гомологии аминокислотной последовательности, достигающей 80% у разных аналогов — гельминтов, моллюсков, ракообразных, насекомых, многих видов клещей (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Psoroptes ovis*) и даже чесоточного зудня *Sarcoptes scabiei*. Более чем у 60% больных, реагирующих на морепродукты и имеющих сенсibilизацию к тропомиозинам, наблюдают тяжёлые алергические реакции вплоть до анафилаксии.

Таким образом, мы считаем важным проанализировать клиническое значение сенсibilизации к тропомиозинам у восьмилетнего ребёнка с бронхиальной астмой и хронической рецидивирующей крапивницей.

## Описание случая

Артём Д., 8 лет, проживает в городе Ухте (Республика Коми, Россия). Обратился с жалобами на приступы затруднённого дыхания, удушья, чихания, ринорею и уртикарные высыпания на коже всего тела с сильным зудом в течение 4 мес. Ребёнок от первой беременности. Наследственность по атопии/астме отягощена по линии отца. Проживает в Северном федеральном округе Российской Федерации, для которого характерен континентальный климат с резкими перепадами температур, сильными морозами в зимнее время. Ухту окружают множественные

болота, поросшие густой тайгой, поэтому многочисленные укусы гнуса являются одной из серьёзных проблем для населения региона. Кроме этого, Республика Коми занимает второе место в России по паразитарным инфекциям. До 6 лет жизни ребёнок наблюдался как часто болеющий (до 9 раз в году) острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), которые осложнялись симптомами свистящего дыхания и удушья. С возраста 4 лет диагностирована бронхиальная астма и назначена постоянная базисная терапия. Реакций на пищевые продукты, в том числе рыбу и морепродукты, родители не отмечали. Никаких элиминационных диет ребёнок никогда не соблюдал. В детском саду получал общий стол. Со слов мамы, ребёнок не получал морепродукты до 3 лет, потом периодически пробовал в пищу раков и креветки, которые в семье употребляют редко. Никаких реакций на них у мальчика не отмечалось. Ребёнок неоднократно получал на протяжении жизни профилактические и лечебные курсы антигельминтной терапии, причём верифицированного диагноза «гельминтоз» не фиксировали ни разу. После 3 лет жизни у мальчика появились реакции на слюну кота, проживающего в их доме, — уртикарии на коже, гиперемия и зуд склер глаз и крыльев носа. Контакт с животными был устранён. В возрасте 7 лет на фоне ОРВИ на третьи сутки появились сильно зудящие эритематозные и уртикарные высыпания на коже всего тела. Как обычно, на фоне вирусных инфекций у ребёнка появились непродуктивный сухой кашель и свистящее дыхание, в терапию были подключены ингаляционные глюкокортикоиды и длительно действующие агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов; антибиотик — кларитромицин, который он принимал до этого неоднократно без каких-либо нежелательных реакций. Однако и в период реконвалесценции после ОРВИ, при полном отсутствии респираторных симптомов, без применения новых лекарственных препаратов на коже всего тела регулярно появлялись волдыри, вызывающие сильный зуд. Уртикарии на коже тела хорошо купировали антигистаминные препараты в двукратной возрастной дозе, однако при попытках их отмены состояние усугублялось, вновь появлялись множественные волдыри и сильный кожный зуд. Хроническая рецидивирующая крапивница продолжалась в течение 4 мес. Кожные высыпания никак не были связаны с употреблением в пищу каких-либо пищевых продуктов, лекарственных препаратов, местом пребывания ребёнка. Только со слов мамы с демонстрацией фотографий, тяжесть течения на момент обострения хронической крапивницы 6 мес назад по шкале активности крапивницы 7 (Urticaria activity score 7, UAS 7) варьировала от 16 до 20 баллов (диаметр волдырей от 20 до 100 мм); интенсивность зуда по визуально-аналоговой шкале (Visual analog scale,

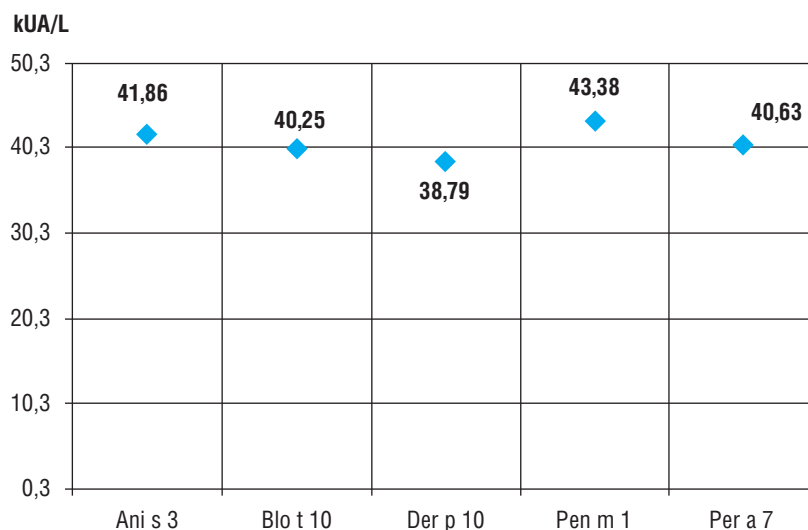


Рис. Концентрация IgE (kUA/l) к различным молекулам тропомиозина.

Fig. IgE concentration (kUA/l) to various tropomyosin molecules.

VAS) — 7 баллов; количество уртикарных элементов эпизодически — 50–100 элементов за сутки; эффективность антигистаминных препаратов 2-го поколения в 1–2 дозах высокая. В клиническом анализе крови прослеживали эозинофилию — 11% (540 кл/мкл). На момент обострения крапивницы уровень общего IgE превышал 1000 кЕ/л.

Ребёнок поступил для обследования через 9 мес от дебюта крапивницы. Мама считает, что общее состояние ребёнка значительно улучшилось в последние 5 мес. Потребность в антигистаминных препаратах на момент осмотра отсутствовала. Ребёнок получил два курса антигельминтной терапии. Респираторные инфекции, провоцирующие обострения астмы, стали реже. Эозинофилы в общеклиническом анализе крови составляют 240 кл/мкл. Уровень общего IgE составил 508 кЕ/л.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального обследования

На момент осмотра кожа чистая, уртикарные высыпания на коже, со слов мамы, не наблюдаются в течение 2 мес. Носовое дыхание частично затруднено. Катаральных явлений не отмечается. При аускультации над поверхностью лёгких прослушиваются рассеянные единичные сухие хрипы на выдохе. Прик-тест слабоположительный.

**Функция внешнего дыхания.** Объём форсированного выдоха за первую секунду выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) — 85%, после ингаляции Беродуала прирост показателей ОФВ<sub>1</sub> более 20%. Количество оксида азота в выдохе (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) — 22–20–24 ppB. В течение недели показатели пикфлоуметрии значительно варьировали — от 190 до 350 л/мин. Эозинофилы в общеклиническом анализе крови — 240 кл/мкл. Уровень общего IgE — 508 кЕ/л.

С использованием диагностической тест-системы ALEX2<sup>1</sup> (MacroArrayDX, Вена, Австрия) в сыворотке крови пациента выявлены IgE к 300 аллергенам (120 цельных экстрактов и 180 молекулярных компонентов), доминирующая сенсibilизация в профиле — к тропомиозину в высоких (от 38,79 до 43,38 kUA/l) концентрациях (рисунок). Из 37 выделенных и представленных в базе данных тропомиозинов (Allergen Nomenclature, <http://allergen.org/search.php>) в диагностикуме ALEX2 MADx присутствуют 5 молекул — гельминтов (*Anisakis simplex*, Ani s 3), чёрных тигровых креветок (*Penaeus monodon*, Pen m 1), клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p 10) и амбарных клещей (*Blomia tropicalis*, Blo t 10), американских тараканов (*Periplaneta americana*, Per a 7).

Кроме этого, выявлены высокие (30,12 kUA/l) концентрации IgE к утероглобину и низкие (до 2,0 kUA/l), вероятно, не имеющие клинического значения, к пыльце берёзы, подорожника, липокалинам и NPC2 клещей амбарно-зернового комплекса. В тщательно собранном анамнезе не было никаких сведений об urgentных реакциях на рыбу и белки хранения, которые ребёнок регулярно употреблял в пищу с раннего детства. В этой связи выявленные низкие концентрации IgE к Ara h 6 из арахиса и Сур с 1 из карпа, по-видимому, не имели клинического значения (таблица).

Высокие концентрации IgE (до 30,12 kUA/l) к утероглобинам кошки подтверждают истинную сенсibilизацию к домашним животным, которая проявляется по типу респираторных реакций со стороны верхних и нижних дыхательных путей (см. табл.).

<sup>1</sup> На момент наблюдения, написания рукописи и публикации статьи тест-система не зарегистрирована на территории Российской Федерации.

На рисунке представлены выявленные в сыворотке крови пациента концентрации IgE к 5 молекулам тропомиозинов, имеющих различные источники: предположительный путь проникновения для молекулы Ani s 3, выделенной из *A. simplex*, — желудочно-кишечный тракт, для тропомиозинов пироглифидных клещей (Der p 10) и клещей амбарно-зернового комплекса (Blo t 10) — ингаляционный путь, для молекул креветок (Pen m 1) и тараканов (Per a 7) — типичный чрескожно-оральный.

#### Исход и результаты последующего наблюдения

Ребёнок уехал по месту жительства, где наблюдается у аллерголога.

#### Обсуждение

Особенностью региона Республика Коми, расположенного в Северном федеральном округе Российской Федерации, где родился и проживает пациент, являются суровые климатические условия, в связи с чем он относится к малозаселённым

**Таблица. Профиль сенсibilизации пациента на различные группы аллергенных молекул (кроме тропомиозинов)**

**Table. The patient's sensitization to various groups of allergenic molecules (except for tropomyosins)**

Аллерген	Экстракт/молекула (Э/М)	Название молекулы	Семейство белков	kUA/l
Берёза повислая	М	Bet v 1	PR-10	0,32
Подорожник	М	Pla l 1	Ole e 1-семейство	0,42
Тимофеевка луговая	М	Phl p 2	Экспансин	0,60
Криптомерия японская	М	Cry j 1	Пектат лиаза	0,46
Арахис	М	Ara h 6	2S Альбумин (белки запаса)	11,26
Арахис	М	Ara h 15	Олеозин	0,37
<i>Alternaria alternata</i>	М	Alt a 1	Alt a 1-семейство	0,67
<i>Alternaria alternata</i>	М	Alt a 6	Энолаза	0,30
<i>Aspergillus fumigatus</i>	М	Asp f 3	Peroxisomal Protein	0,48
<i>Aspergillus fumigatus</i>	М	Asp f 4	Неизвестно	4,91
<i>Cladosporium herbarum</i>	Э	Cla h	-	0,61
<i>Cladosporium herbarum</i>	М	Cla h 8	Короткие цепи дегидрогеназы	0,32
Морская свинка	М	Cav p 1	Липокалин	0,45
Собака	М	Can f 1	Липокалин	1,27
Собака	М	Can f 6	Липокалин	0,32
Карп	М	Cyp c 1	Парвальбумин	0,55
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	М	Der p 23	Перитрофиноподобный белковый домен	0,40
<i>Acarus siro</i>	Э	Aca s	-	4,25
<i>Blomia tropicalis</i>	М	Blo t 5	Неизвестно	6,32
<i>Glycyphagus domesticus</i>	М	Gly d 2	NPC2 семейство	0,60
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	М	Lep d 2	NPC2 семейство	5,04
Сверчок домовый	Э	Ach d	-	35,58
Перелётная саранча	Э	Loc m	-	39,43
Большой мучной хрущак	Э	Ten m	-	39,18
Американский таракан	Э	Per a	-	9,07
Яд огненного муравья	Э	Sol spp	-	0,37
Яд пчелы медоносной	М	Api m10	Белок, богатый карбогидратами	0,94
Яд осы бумажной	М	Pol d 5	Антиген 5	0,35
Яд осы обыкновенной	М	Ves v 5	Антиген 5	0,39
Кот	М	Fel d 1	Утероглобин	30,12
Кролик, эпидермис	М	Ory c 3	Утероглобин	1,26
Собака	М	Can f 1	Липокалин	1,27
Собака	М	Can f 6	Липокалин	0,32
Коровье молоко	М	Bos d 4	$\alpha$ -Лактоальбумин	0,48

Таблица. Окончание

Table. Ending

Аллерген	Экстракт/молекула (Э/М)	Название молекулы	Семейство белков	kUA/1
Краб	Э	Chi spp.	-	27,48
Омар	Э	Hom g	-	24,88
Креветка	Э	Lit s	-	36,02
Кальмар	Э	Lol spp	-	20,38
Мидия съедобная	Э	Myt e	-	10,58
Устрица	Э	Ost e	-	23,28
Северная креветка	Э	Pan b	-	7,05
Морской гребешок	Э	Pec spp	-	1,76
Чёрная тигровая креветка	М	Pen m 3	Миозин, лёгкая цепь	1,84
Чёрная тигровая креветка	М	Pen m 4	Саркоплазматический белок, связывающий кальций	29,08
Моллюск	Э	Rud spp	-	18,59

местам планеты. Обширные болота, горы, поросшие тайгой, полны гнуса, нападающего на животных и людей. Этот регион Российской Федерации относится к наиболее неблагоприятным по заболеваемости паразитарными инфекциями. По данным статистики, здесь выявляют наиболее загрязнённые паразитами пробы почвы и воды, а по количеству паразитарных заболеваний (753,5 случая на 100 тыс. населения против общего показателя по России 233,4 случая) Республика Коми занимает второе место в стране. Только в 2016 г. в этом регионе было зарегистрировано 6485 случаев заболевания. Кроме того, по данным статистики Российской Федерации, в 2016 г. самая высокая заболеваемость ОРВИ как по населению в целом, так и среди детей до 14 лет регистрировалась в Республике Коми [3].

Нами описан клинический случай ребёнка 8 лет с доминирующей сенсibilизацией к тропомиозину. Необычность этой истории болезни заключается, прежде всего, в сочетании хронической рецидивирующей крапивницы и бронхиальной астмы, которые, вероятно, имеют независимые триггеры и источники сенсibilизации. Так, если для астмы характерными триггерами являются респираторные инфекции и утероглобин (мажорный аллерген кошки), то предполагаемый триггер для крапивницы детского возраста — это тропомиозины.

Хорошо известен так называемый средиземноморский сенсibilизирующий профиль, когда у пациентов с IgE к тропомиозинам наблюдают тяжёлые проявления пищевой аллергии вплоть до анафилаксии не только на пищевые морепродукты, но даже на их запах. Особенностью этого случая является то, что ребёнок без каких-либо нежелательных реакций употреблял в пищу морепродукты и ракообразных. Однажды был эпизод

жалобы на зуд во рту после употребления креветки, после чего мальчик отказался их есть.

Поиски первичных сенсibilизирующих молекул в развитии персонализированной аллергии очень важны. В представленном случае первичным триггером сенсibilизации к тропомиозинам могли стать как гельминты, так и укусы многочисленного гнуса. В детских учреждениях Республики Коми регулярно проводят медикаментозную профилактику гельминтозов. Вполне вероятно, что перенесённый гельминтоз спровоцировал индукцию IgE у ребёнка с атопической предрасположенностью, а после лечения эти антитела являются клинически незначимыми, так как пищевой аллергии к тропомиозинам у ребёнка нет.

Важный вопрос, который остаётся без ответа, могут ли IgE к тропомиозинам формировать протективный иммунный ответ, согласно гипотезе Меджитова с коллегами [4, 5]. Позитивная клиническая динамика крапивницы и астмы у данного ребёнка может быть как следствием элиминации контакта с кошкой, возрастным снижением заболеваемости респираторными инфекциями, профилактическим курсом антигельминтной терапии, так и протективным эффектом антигельминтных антител.

### Заключение

При анализе клинического значения аллергенов необходимо конкретизировать первичный сенсibilизатор. Существует так называемый средиземноморский тип сенсibilизирующего профиля, который характеризуется IgE-реактивностью на белки, провоцирующие анафилаксию, — ЛТР (фрукты) и тропомиозины (морепродукты). Существует несколько путей, по которым может осуществляться контакт пациента с тропомиозинами — прежде всего, это глистная инвазия, например, *Anisakis*

*simplex*; ингаляционный путь, например, к клещам домашней пыли (Der p10); чрескожный путь через слюну кровососущих насекомых, например, комаров *Aedes aegypti*. В описанном нами случае пищевых аллергических реакций на тропомиозины, источником которых были ракообразные, у ребёнка не наблюдали, а сенсибилизация к тропомиозинам, вероятнее всего, была обусловлена перенесённой глистной инвазией или укусами гнуса.

### Дополнительная информация

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

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

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

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Вклад распределён следующим образом: обследование пациента, диагноз, лечение, описание клинического случая, написание текста — Мокроносова М.А.; обработка данных, оформление статьи, редактирование — Желтикова Т.М.

**Author contribution.** All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, and the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

The contribution is distributed as follows: examination of the patient, diagnosis, treatment, description of the clinical case, writing of the text — Mokronosova M.A.; data processing, article design, editing — Zheltikova T.M.

### ОБ АВТОРАХ

\* **Желтикова Татьяна Михайловна**, д.б.н.;  
адрес: Россия, 105064, Москва, Малый Казённый переулок, д. 5 а;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>;  
eLibrary SPIN: 2666-6960; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

**Мокроносова Марина Адольфовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>;  
eLibrary SPIN: 9147-7938; e-mail: mmokronosova@mail.ru

**Согласие пациента.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию его медицинских данных в обезличенной форме в «Российском аллергологическом журнале».

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. Vol. 27, Suppl. 23. P. 1–250. doi: 10.1111/pai.12563
2. McKenna O.E., Asam C., Araujo G.R., et al. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. Vol. 27, N 6. P. 560–568. doi: 10.1111/pai.12589
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Государственный доклад. Москва, 2017. 220 с.
4. Palm N.W., Rosenstein R.K., Medzhitov R. Allergic host defences // *Nature*. 2012. N 484. P. 465–472. doi: 10.1038/nature11047
5. Fitzsimmons C.M., Falcone F.H., Dunne D.W. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity // *Front Immunol*. 2014. Vol. 14, N 5. P. 61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061

### REFERENCES

1. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563
2. McKenna OE, Asam C, Araujo GR, et al. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):560–568. doi: 10.1111/pai.12589
3. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016. State report. Moscow; 2017. 220 p. (In Russ).
4. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature*. 2012;(484):465–472. doi: 10.1038/nature11047
5. Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity. *Front Immunol*. 2014;14(5):61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061

### AUTHORS INFO

\* **Tatiana M. Zheltikova**, Dr. Sci. (Biol.);  
address: 5a, Malyi Kazennyi lane, Moscow, 105064,  
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>;  
eLibrary SPIN: 2666-6960;  
e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

**Marina A. Mokronosova**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>;  
eLibrary SPIN: 9147-7938; e-mail: mmokronosova@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1425>

## Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт UCARE-центров — практическим врачам

© Н.И. Ильина<sup>1</sup>, И.В. Данилычева<sup>1</sup>, И.В. Дорофеева<sup>1</sup>, О.Г. Елисютина<sup>1</sup>, О.М. Курбачева<sup>1</sup>,  
Е.А. Латышева<sup>1</sup>, Л.С. Литвин<sup>2</sup>, И.А. Манто<sup>1</sup>, Е.В. Назарова<sup>1</sup>, К.С. Павлова<sup>1</sup>, А.С. Примак<sup>1</sup>,  
Е.С. Феденко<sup>1</sup>, Р.В. Щубелко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ.

Хроническая крапивница (ХК) — актуальная медико-социальная проблема. Инструментами повседневной клинической практики являются международные и отечественные согласительные документы, кратко отражающие современные представления о разных аспектах ХК. В настоящее время расширение теоретического и практического опыта по ведению пациентов с ХК, осуществление образовательной деятельности по распространению современных знаний о крапивнице, проведение научных исследований патогенеза, лечения, профилактики обострений заболевания реализуются с помощью центров передового опыта по работе с такими пациентами (GA<sup>2</sup>LEN UCARE centers). В одном из пяти российских центров, организованном в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России, была подготовлена и выполнена в ноябре 2020 года онлайн обучающая научно-практическая программа для врачей «Хроническая крапивница: научно-медицинские достижения и практические аспекты ведения пациентов».

**Ключевые слова:** хроническая крапивница; GA<sup>2</sup>LEN; UCARE centers

**Для цитирования:** Ильина Н.И., Данилычева И.В., Дорофеева И.В., Елисютина О.Г., Курбачева О.М., Латышева Е.А., Литвин Л.С., Манто И.А., Назарова Е.В., Павлова К.С., Примак А.С., Феденко Е.С., Щубелко Р.В. Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт UCARE-центров — практическим врачам // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 79–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1425>

## Chronic urticaria in theory and practice. Experience of UCARE-centers for clinicians

© N.I. Ilyina<sup>1</sup>, I.V. Danilycheva<sup>1</sup>, I.V. Dorofeeva<sup>1</sup>, O.G. Elisyutina<sup>1</sup>,  
O.M. Kurbacheva<sup>1</sup>, E.A. Latysheva<sup>1</sup>, L.S. Litvin<sup>2</sup>, I.A. Manto<sup>1</sup>, E.V. Nazarova<sup>1</sup>,  
K.S. Pavlova<sup>1</sup>, A.S. Primak<sup>1</sup>, E.S. Fedenko<sup>1</sup>, R.V. Shchubelko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Novartis Pharma LLC, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT.

Chronic urticaria (CU) is an urgent medical and social problem. The instruments of everyday clinical practice are international and domestic guidelines which briefly reflect modern ideas about various aspects of CU. Recently, a new opportunity has emerged to expand theoretical and practical experience in the management of patients with CU, to carry out educational activities to disseminate modern knowledge about urticaria, to conduct research in the field of studying the pathogenesis, treatment, and prevention of exacerbations of the disease. This opportunity is realized through the centers of excellence for working with such patients (GA<sup>2</sup>LEN UCARE centers). One of the five Russian centers, have prepared and conducted an online training program “Chronic urticaria: scientific and medical achievements and practical aspects of patient management” at the Federal State Budgetary Institution State Research Center “Institute of Immunology” FMBA of Russia. The event was held by the employees of the Federal State Budgetary Institution State Research Center “Institute of Immunology” of the FMBA of Russia on November, 2020.



**Keywords:** chronic urticarial; GA<sup>2</sup>LEN; UCARE centers

**For citation:** Pyina NI, Danilycheva IV, Dorofeeva IV, Elisyutina OG, Kurbacheva OM, Latysheva EA, Litvin LS, Manto IA, Nazarova EV, Pavlova KS, Primak AS, Fedenko ES, Shchubelko RV. Chronic urticaria in theory and practice. Experience of UCARE-centers for clinicians. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):79–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1425>

Статья поступила 05.03.2021  
Received: 05.03.2021

Принята к печати 10.03.2021  
Accepted: 10.03.2021

Опубликована 30.03.2021  
Published: 30.03.2021

#### Список сокращений:

ГКС — глюкокортикостероид  
нсН<sub>1</sub>-АГП — неседативные антигистаминные препараты  
ХК — хроническая крапивница  
ХСК — хроническая спонтанная крапивница  
CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) — опросник по оценке качества жизни пациентов с хронической крапивницей  
DLQI (Dermatology Life Quality Index) — дерматологический индекс качества жизни

GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network) — Глобальная европейская сеть по аллергии и астме  
GA<sup>2</sup>LEN UCARE Centers (GA<sup>2</sup>LEN urticaria centers) — центры передового опыта по крапивнице под эгидой GA<sup>2</sup>LEN  
UAS7 (Urticaria Activity Score 7) — индекс активности крапивницы  
UCT (Urticaria Control Test) — тест контроля крапивницы

#### Актуальность

Хроническая крапивница (ХК) является одной из актуальных медико-социальных проблем в связи с широкой распространённостью, интенсивным ростом заболеваемости, часто встречающейся резистентностью к традиционным методам терапии, отрицательным влиянием на качество жизни, финансовой нагрузкой на систему здравоохранения и пациентов. Распространённость ХК в популяции колеблется от 0,1 до 1,5%, причём страдают преимущественно лица трудоспособного возраста [1, 2]. Длительное и упорное течение болезни, выраженный зуд, косметические проблемы приводят к утрате трудоспособности и снижению качества жизни больных ХК.

#### Центры передового опыта по крапивнице (GA<sup>2</sup>LEN UCARE centers)

В последнее десятилетие предприняты попытки унифицированного подхода к диагностике и ведению ХК на основе принципов доказательной медицины. Инструментами повседневной клинической практики являются международные и отечественные согласительные документы, кратко отражающие современные представления о разных аспектах ХК [3, 4]. Недавно появилась новая возможность расширения теоретического и практического опыта по ведению пациентов с ХК, что реализуется в центрах передового опыта по работе с такими больными (GA<sup>2</sup>LEN UCARE centers) [5]. По-

добные центры уже функционируют для пациентов с другими заболеваниями.

Цель работы референсных центров по крапивнице — проведение научных исследований патогенеза, лечения, профилактики обострений заболевания, а также образовательная деятельность для расширения современных знаний о крапивнице. Сеть центров передового опыта по крапивнице — первый опыт Глобальной европейской сети по аллергии и астме (Global Allergy and Asthma European Network, GA<sup>2</sup>LEN) в аккредитации, продвижении и взаимодействии учреждений. На сегодняшний день сертифицировано около ста GA<sup>2</sup>LEN UCARE-центров по всему миру<sup>1</sup>. Их создание требует выполнения ряда условий, в частности инфраструктура лечебного учреждения должна включать стационар и поликлинику с выделенным временем для приёма пациентов с крапивницей (детей и взрослых); иметь в наличии специалистов в области крапивницы во главе с экспертом. Команда центра должна придерживаться принципов междисциплинарного подхода к пациентам (наличие специалистов разного профиля в лечебном учреждении приветствуется), ответственного отношения к документации, архивированию данных пациентов, соблюдению действующих протоколов диагностики и лечения крапивницы. Врачи центра в своей каждодневной работе обязаны знать и использовать текущую номенклатуру и классификацию крапивницы, знать и использовать

<sup>1</sup> Urticaria Centers of Reference and Excellence. Available from: <http://www.ga2len-ucare.com/centers.html>

современный терапевтический алгоритм; в их задачи входит сбор анамнеза, проведение дифференциальной диагностики, стандартизированных оценок и мониторинга активности и контроля болезни, выявление сопутствующих заболеваний, выполнение провокационного и порогового тестирования у пациентов с индуцированной крапивницей. Команда центра должна быть вовлечена в распространение знаний о крапивнице как среди коллег, так и среди пациентов. Хороший пример просветительской деятельности сотрудников UCARE центров и одновременно знак внимания к своим пациентам — организация ежегодного Дня крапивницы<sup>2</sup>. Форма мероприятия — разнообразная (виртуальные встречи пациентов с врачами, образовательные вебинары, кампании в социальных сетях и т.п.), но суть его заключается в «знакомстве» пациентов и их близких с заболеванием, механизмами его развития, прогнозами, диагностическими и лечебными возможностями. Пациентам важно понимать, что они не остаются один на один со своей болезнью. В рамках данного мероприятия 1 октября 2020 г. в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России (далее Институт иммунологии) при активном участии команды референсного центра крапивницы Института иммунологии подготовлена и проведена в онлайн-формате образовательная программа, посвящённая Дню крапивницы (рис. 1, 2).

<sup>2</sup> Available from: [www.urticariaday.org](http://www.urticariaday.org)

Другим необходимым элементом деятельности центра является его научная работа. По последним данным, референсные центры по крапивнице вовлечены более чем в 12 международных научных проектов, которые находятся на разных стадиях реализации<sup>3</sup>, а некоторые из них, такие как UVERSI-CU (крапивница и уртикарный васкулит), CURICT (использование информационных и коммуникационных технологий в медицинских целях в ведении пациентов с хронической крапивницей), PREG-CU (беременность и хроническая крапивница), уже закончены.

Проект PREG-CU (Pregnancy and Chronic Urticaria: characteristics and outcomes of pregnancy in chronic urticaria patients — *беременность и хроническая крапивница: характеристика и исходы беременности у пациенток с хронической крапивницей*) — проспективное международное многоцентровое наблюдательное исследование, проведённое при участии 27 UCARE-центров, в рамках реализации которого путём анкетирования (вопросник из 47 пунктов) было проанализировано течение беременности у 288 пациенток из 13 стран, в том числе из России, страдающих ХК (хроническая спонтанная крапивница, хроническая индуцируемая крапивница и сочетание этих подтипов). Результаты доложены на глобальном форуме по крапивнице (GUF2020) [6].

<sup>3</sup> Urticaria Centers of Reference and Excellence. Available from: [www.ga2len-ucare.com](http://www.ga2len-ucare.com)



Рис. 1. Информация для пациентов с крапивницей о предстоящем образовательном мероприятии, посвящённом Международному дню крапивницы.

Fig.1. Information for patients with urticaria about the upcoming International Urticaria Day educational event.

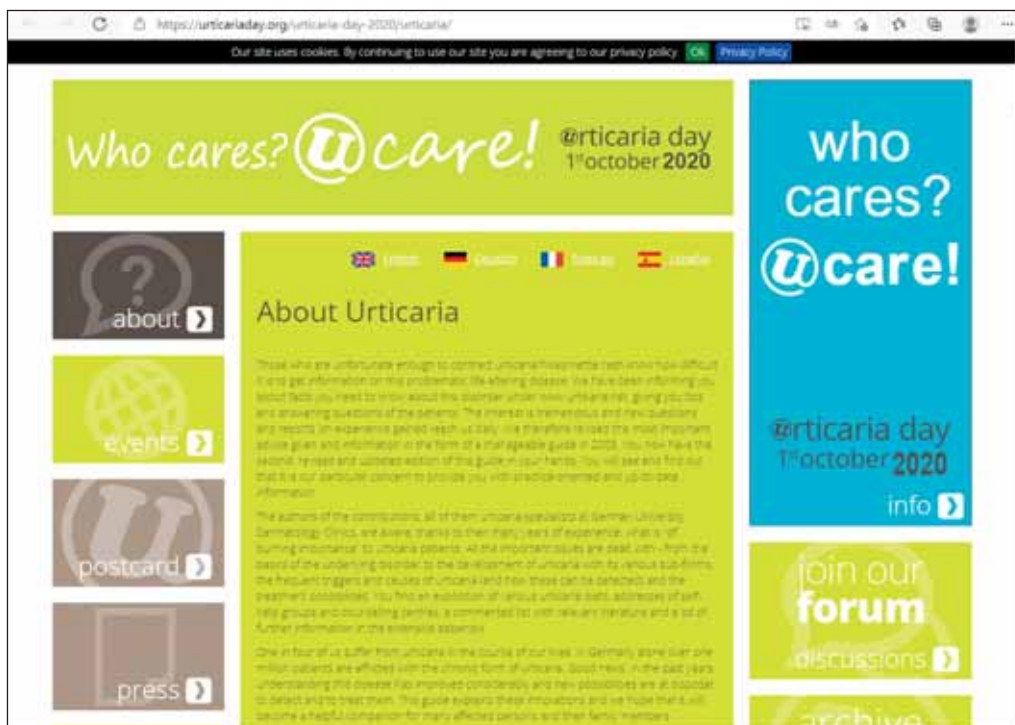


Рис. 2. Информационное сообщение о Международном дне крапивницы (<https://urticariaday.org/urticaria-day-2020/urticaria/>).  
 Fig. 2. International Urticaria Day Announcement. (<https://urticariaday.org/urticaria-day-2020/urticaria/>).

Масштабный действующий проект CURE (The global Chronic Urticaria REgistry — *международный регистр пациентов с хронической крапивницей*) — проспективное международное многоцентровое наблюдательное исследование, проводимое с целью лучшего понимания течения ХК у детей и взрослых, оценки терапевтических подходов, применяемых врачами в условиях реальной клинической практики, их эффективности и безопасности для последующего планирования рационального медицинского обслуживания пациентов с данным заболеванием. Регистр направлен на сбор как первичных данных о пациентах с ХК, так и в динамике. Участие в регистре осуществляется на добровольной основе. По состоянию на 26 февраля 2020 г. 39 центров GA<sup>2</sup>LEN UCARE по всему миру присоединились к регистру, 35 из них ввели исходные данные о 2946 пациентах. Со стороны российских центров в регистр внесены данные о 461 пациенте с ХК [7].

Таким образом, круг взаимодействия членов команд GA<sup>2</sup>LEN UCARE-центров расширяется до планетарного масштаба. Подобная совместная работа ведёт к личному росту каждого члена команды и увеличению знаний о разных аспектах крапивницы.

Нельзя не отметить тесную связь российских центров передового опыта по крапивнице. В России на сегодняшний день активно работают 5 сертифицированных центров: два — в Москве (на базе Института иммунологии и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»); по одному в Смоленске

(на базе Городской клинической больницы № 1, кафедра аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России), Челябинске (на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер») и Казани (на базе Республиканского центра клинической иммунологии Республиканской клинической больницы, кафедра клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России). Для того чтобы ваше лечебное учреждение стало центром передового опыта по крапивнице, можно обратиться в любой из действующих российских центров за консультацией/информацией или на сайт [www.ga2len-ucare.com](http://www.ga2len-ucare.com).

**Программа для врачей «Хроническая крапивница: научно-медицинские достижения и практические аспекты ведения пациентов»**

Одной из важнейших задач UCARE-центров остаётся распространение знаний о крапивнице, современных методах обследования, терапии, включая перспективные научные направления. Существует множество форм обучающих программ — очных, заочных, посвящённых одному или нескольким аспектам проблемы. Специалистами нашего центра подготовлена и в ноябре 2020 г. проведена обучающая онлайн-программа для врачей: «Хроническая

крапивница: научно-медицинские достижения и практические аспекты ведения пациентов» (спонсор ООО «Новартис Фарма»).

Накануне мероприятия все участники имели возможность ознакомиться с видеолекциями, посвящёнными эпидемиологии ХК, причинам и триггерам ХК, методам обследования пациентов, аспектам дифференциальной диагностики хронической крапивницы, современным теориям патогенеза хронической крапивницы (к.м.н. И.В. Данилычева, д.м.н. Е.А. Латышева, к.м.н. Е.В. Назарова, д.м.н. О.Г. Елисютина). Профессор Н.И. Ильина открыла первый день обучения, рассказав о ключевых актуальных проблемах врача и пациента с ХК, о целях и плане мероприятия, подчеркнув научно-практическую направленность онлайн-встречи. В двухдневной программе было предусмотрено и реализовано виртуальное знакомство с клиникой Института иммунологии, рассматривались вопросы маршрутизации пациентов с ХК в учреждении, проведён обмен опытом работы и организации UCARE-центра, функционирующего на базе учреждения.

#### *Крапивница: определение понятия, классификация*

Крапивница — группа заболеваний, характеризующаяся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотёков [8]. Распространённость крапивницы в популяции — 15–25%, при этом у 1/4 выявляется хроническая форма заболевания [9, 10], т.е. с сохранением симптомов (зудящих волдырей и/или ангиоотёков) более 6 нед. Выявляются региональные, гендерные, возрастные различия в распространённости заболевания: так, азиатские исследования показали более высокую частоту случаев ХК (1,4%), чем в Европе (0,5%) и США (0,1%).

У женщин ХК встречалась несколько чаще, чем у мужчин, тогда как среди детей до 15 лет гендерных различий в распространённости не обнаружено — 1,0 и 1,1% у девочек и мальчиков соответственно. В четырёх исследованиях по изучению временных трендов показан рост распространённости ХК с течением времени [1].

Представляют определённый интерес клинические фенотипы ХК — хроническая спонтанная (ХСК) и хроническая индуцированная крапивница, которые могут сопровождаться ангиоотёками или протекать без них. Иногда у пациентов с ХК развиваются изолированные ангиоотёки без волдырей. Любой вариант индуцированной крапивницы (аквагенная, холодовая, замедленная от давления, дермографическая, тепловая, солнечная, вибрационная, холинергическая, контактная) характеризуется наличием специфического триггера. При ХСК специфический триггер отсутствует, но можно выявить коморбидные заболевания и состояния, указывающие на вероятный патомеханизм. ХСК является наиболее частым клиническим фенотипом

хронической крапивницы (встречается у 2 из 3 пациентов с ХК) [8]. По данным М. Mauger и соавт., распространённость ХСК в популяции составляет 0,5–1% [11].

**Патогенез:** одна из видеолекций, предложенных к предварительному просмотру слушателям образовательной программы, была посвящена современным представлениям о патогенезе ХК. Как известно, главную роль в развитии крапивницы играют тучные клетки. Активированные тучные клетки выделяют целый ряд преформированных медиаторов (гистамин, фактор некроза опухоли и протеазы), а также синтезированных *de novo* липидных медиаторов, цитокинов и хемокинов. Медиаторы вызывают вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов, выход жидкой части плазмы в окружающие ткани, индуцируют миграцию клеток и активируют чувствительные нервные волокна. Сигналы, активирующие тучные клетки, — разнообразные, реализующие своё действие через целый ряд рецепторов, расположенных на их поверхности.

На сегодняшний день у пациентов с ХСК хорошо изучены два механизма патологической активации тучных клеток и базофилов, опосредуемые через высокоаффинные рецепторы к иммуноглобулину E (FcεRI) (рис. 3) [12].

Механизм аутоаллергии (аутоиммунитет I типа, или аутоиммунная реакция I типа) в активации тучных клеток и базофилов нашёл подтверждение в целом ряде исследований за последние 5 лет. У пациентов с ХСК определены ауто-IgE-антитела более чем к 200 аутоаллергенам (например, тиреопероксидазе, интерлейкину 24, тиреоглобулину,

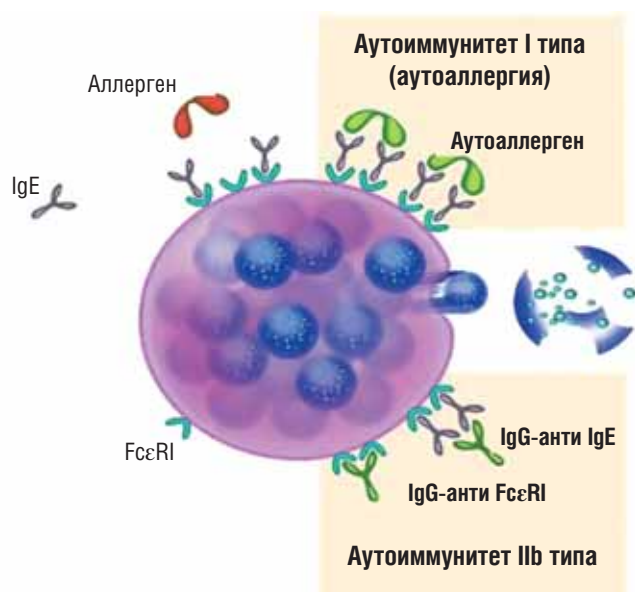


Рис. 3. Изученные механизмы активации тучной клетки и базофила при хронической спонтанной крапивнице (адаптировано из [12]).

Fig. 3. Studied mechanisms of mast cell and basophil activation in CSU (adapted from [12]).

двухспиральной (нативной) ДНК, тканевому фактору и др.) [13–16]. Ауто-IgE-антитела у пациентов с ХСК являются функциональными. Сшивание FcεRI через ауто-IgE-антитела, связавшие аутоаллерген, приводит к дегрануляции тучных клеток/базофилов [17]. Показано, что IgE-антитиреопероксидаза-антитела часто выявляются у пациентов с ХСК и имеют выраженную способность индуцировать опосредованные тиреопероксидазой кожные реакции у пациентов с ХСК в сравнении с практически здоровыми лицами. Показано, что IgE-антитела к тиреопероксидазе часто выявляются у пациентов с ХСК и играют важную роль в активации эффекторных клеток и обострении крапивницы [18].

В исследованиях P. Staubach и соавт. [19] и S. Altrichter и соавт. [20] установлено, что у пациентов с ХСК повышен уровень общего IgE в сравнении со здоровыми.

Механизм аутоиммунной реакции IIb типа (аутоиммунитет IIb типа) в активации тучных клеток у пациентов с ХСК изучен достаточно хорошо. Гипотеза была выдвинута около 30 лет назад. Подтверждение теории базировалось на выявлении как циркулирующих и функционально активных аутоантител класса G (IgG), направленных против FcεRI, так и связанных с мембраной тучных клеток антител класса E (IgE). Данный механизм выявляется примерно у 30% пациентов с ХСК [9, 21]. Косвенным доказательством этого механизма является наличие сопутствующей аутоиммунной патологии и положительной внутрикожной пробы с аутосывороткой [13, 22, 23].

Патологическая активация тучных клеток при ХСК может быть связана также с «дефектами» внутриклеточных сигнальных путей, что может приводить к спонтанной дегрануляции тучных клеток/базофилов с последующим высвобождением гистамина и других белковых и липидных медиаторов. В настоящее время активно изучается целый ряд других механизмов: например, механизм, реализуемый через рецептор MRGPRX2 [12, 17].

Последнее время в фокусе внимания экспертов находится поиск ответа на сложный вопрос о механизмах, лежащих в основе патогенеза различных форм хронической индуцированной крапивницы. Одна из выдвинутых теорий связана с изучением роли механизма аутоаллергии, которая находит подтверждение в результатах опубликованных исследований и положительном опыте применения анти-IgE-терапии у пациентов с хронической индуцированной крапивницей [22].

Выявление коморбидных заболеваний, особенно аутоиммунного спектра, имеет значение в связи с рассматриваемыми патогенетическими вариантами развития заболевания. Распространённость отдельных аутоиммунных заболеваний у пациентов с ХСК увеличена ( $\geq 1\%$  в большинстве

исследований против  $\leq 1\%$  в общей популяции). Частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний в большинстве исследований составляла  $\geq 1\%$  для инсулинозависимого сахарного диабета, ревматоидного артрита, псориаза и целиакии,  $\geq 2\%$  для болезни Грейвса,  $\geq 3\%$  для витилиго и  $\geq 5\%$  для пернициозной анемии и тиреоидита Хашимото. Органоспецифические аутоиммунные заболевания более распространены у пациентов с ХСК, чем системные. Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой формой органоспецифического аутоиммунного заболевания и встречается у пациентов с ХСК. Более 15% пациентов с ХСК имеют положительный семейный анамнез аутоиммунных заболеваний [24].

ХСК не является атопическим заболеванием, хотя атопия относительно часто встречается у пациентов с ХСК (16,9%), особенно в детской популяции [25].

В связи с изнурительным характером течения ХСК более 30% пациентов испытывают сопутствующие психические расстройства, включая тревогу, депрессию и соматоформные состояния, что оказывает значительное негативное влияние на качество их жизни [2].

Течение ХСК может сопровождаться периодами спонтанной ремиссии или со временем рецидивировать. Среди взрослых средняя продолжительность ХСК оценивается в  $11,5 \pm 10,8$  года, при этом ремиссия в течение 1 года от начала заболевания наступает только у 20–75%, в течение 5 лет — только у 30–55% [2]. Сообщается, что хроническая индуцированная крапивница имеет более низкую вероятность разрешения, чем ХСК, при этом только 13 и 50% пациентов с хронической индуцированной крапивницей освобождаются от симптомов в течение 1 года и 5 лет соответственно [26].

Известны факторы, влияющие на длительность заболевания: тяжёлое течение ХК, дебют в возрасте старше 45 лет, недостаточный ответ на стандартные дозы неседативных H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов (нсH<sub>1</sub>-АГП), сопутствующие ангиоотёки, сопутствующая индуцируемая крапивница, переносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, рецидивирующий характер течения. Некоторые лабораторные биомаркеры (высокий уровень С-реактивного белка и D-димера) могут прогнозировать тяжесть заболевания, но не связаны с длительностью заболевания [2, 11]. Тяжёлое и средней тяжести течение заболевания отмечено у 5 из 10 пациентов [27], ангиоотёки часто не диагностируются врачами [27], то же касается сопутствующей индуцированной крапивницы, встречающейся менее чем у 30% пациентов с ХСК [28].

#### *Диагностика*

Диагностика ХК основана на обнаружении типичных уртикарий и/или ангиоотёков, которые бес-

покоят пациента более 6 нед. Структурированный сбор анамнеза, физикальное обследование являются ключевыми шагами, определяющими дальнейший объём обследования пациента. Спектр обязательной лабораторной диагностики пациентов с ХСК ограничивается развёрнутым общим клиническим анализом крови, исследованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и исследованием уровня С-реактивного белка. Расширенная лабораторная диагностика продиктована клинической ситуацией, анамнезом пациента и может включать тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, *Helicobacter pylori*), паразитарной инвазии, атопии; определение уровней гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы [тиреоглобулин, тироксин свободный (Т4), трийодтиронин свободный (Т3), антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину]; тесты для исключения физической крапивницы с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; определение триптазы; проведение биопсии кожи; определение D-димера, антинуклеарных антител, С3/С4-компонента комплемента, белковых фракций. Рекомендуется ограничить рутинные диагностические тесты при индуцируемой крапивнице до выявления порога провоцирующего фактора [8].

В рамках онлайн-сессий слушатели программы «посетили» процедурный кабинет и кабинет функциональной диагностики, где ознакомились с проведением провокационных тестов для диагностики индуцированной крапивницы (холодовой, холинергической, дермографической, замедленной крапивницы от давления), теста с аутосывороткой, диагностического тестирования с аллергенами, биопсии кожи, оценки тестов мониторинга течения ХК.

Мы обратили внимание слушателей на мониторинг заболевания как наиболее объективный метод оценки состояния пациентов и эффективности терапии. Насущной необходимостью является включение в план обследования и мониторинга течения болезни и эффективности терапии нескольких опросников. Оценка активности крапивницы рекомендуется к применению в клинической и исследовательской деятельности. Для этой цели

используется простая балльная система — UAS7 (Urticaria Activity Score 7), или индекс активности крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней (табл.). Эта оценка удобна для пациента и врача, позволяет объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию (сильная рекомендация / доказательств высокого качества) [8]. Сумма баллов за сутки — от 0 до 6, за неделю — максимум 42 балла.

Разработан дневник крапивницы, с помощью которого проводится мониторинг течения болезни, влияния факторов и триггеров на симптомы заболевания, контроль приёма лекарственных средств. Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотёков.

Важным инструментом для оценки течения заболевания является тест контроля крапивницы (Urticaria Control Test, UCT), который, как правило, используется у пациентов с хронической спонтанной и индуцированной крапивницей с целью контроля болезни за последние 4 нед. Требуется ответить на 4 вопроса, касающиеся контроля симптомов болезни, влияния на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания. Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы — 16, что соответствует полному контролю болезни. Пороговое значение 12 баллов. UCT ≤ 11 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении ХК (рис. 4) [29].

#### *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальная диагностика проводится с рядом заболеваний, проявляющихся уртикарными, уртикарноподобными элементами, ангиоотёками и часто не типичными для крапивницы симптомами.

В ряду таких заболеваний *уртикарный васкулит*. Волдыри при уртикарном васкулите сохраняются более 24 ч, сопровождаются пурпурой, вторичной гиперпигментацией, ощущениями жжения и болезненности, могут наблюдаться ангиоотёк, *livedo*

**Таблица. Оценка активности крапивницы (UAS7) за 7 дней [8].**

**Table. Assessment of urticaria activity (UAS7) for 7 days [8].**

Балл	Степень проявлений	
	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Лёгкая (<20 волдырей / 24 ч)	Лёгкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Средняя (20–50 волдырей / 24 ч)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Интенсивная (>50 волдырей / 24 ч, или большие сливающиеся волдыри)	Интенсивная (тяжёлый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и сон)

## Исходите из Вашего самочувствия за последние 4 недели

1. Насколько сильно Вас беспокоили за прошедшие 4 недели проявления крапивницы (зуд, волдыри и (или) отеки)?
- Очень сильно     Сильно     Достаточно     Немного     Не беспокоили
2. Насколько сильно за последние 4 недели крапивница ухудшила качество Вашей жизни?
- Очень сильно     Сильно     Достаточно     Немного     Не пострадало
3. Как часто за последние 4 недели проводимое лечение было **недостаточным** для контроля над крапивницей?
- Очень часто     Часто     Иногда     Редко     Ни разу
4. Насколько успешно Вам удалось **в целом контролировать** крапивницу за последние 4 недели?
- Не удалось     Немного     Достаточно     Хорошо     Очень хорошо

Рис. 4. Определение контроля над симптомами крапивницы (UCT-тест) [29].

Fig. 4. Determination of urticaria symptom control (UCT-test) [29].

*reticularis*, лихорадка, недомогание, миалгия и артралгии. Для подтверждения диагноза уртикарного васкулита требуется гистологическое исследование биоптата поражённой кожи с выявлением типичных гистологических признаков уртикарного васкулита.

**Многоформная экссудативная эритема** — острое заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризуемое внезапным появлением полиморфной сыпи, представленной папулами, пятнами, пузырями, реже встречаются элементы по типу пальпируемой пурпуры, часть высыпаний превращается в типичные и/или изредка атипичные узелковые мишеневидные элементы. Поражение слизистых оболочек типично для большой формы заболевания.

**T-клеточная лимфома** нередко манифестирует распространённым кожным зудом. На ранних стадиях заболевания кожные инфильтраты, разрешающиеся в течение 24–48 ч, сопровождаются зудом, иногда ангиоотёком и могут интерпретироваться как крапивница.

**Пигментная крапивница** (также известная как пятнисто-папулёзная форма кожного мастоцитоза) характеризуется красно-коричневыми пятнами и папулами, при потирании которых формируется волдырь (положительный симптом Унны–Дарье).

**Ранняя локализованная форма клещевого боррелиоза (болезнь Лайма)** может манифестировать хронической мигрирующей эритемой, которую необходимо дифференцировать с крапивницей.

**Полиморфные высыпания беременных** характеризуются возникновением на коже интенсивно зудящих отёчных эритематозных папул и бляшек. Высыпания чаще возникают у первородящих в III триместре беременности и разрешаются на 7–10-е сутки после родов. Высыпания преимущественно локализируются в области живота, бёдер и ягодиц, часто — в области стрий.

**Аутоиммунный прогестероновый дерматит** характеризуется полиморфными высыпаниями, часто уртикарными, которые возобновляются циклически

каждый месяц в лютеиновую фазу менструального цикла и спонтанно разрешаются во время менструации. Обострение заболевания может наблюдаться при использовании оральных контрацептивов, содержащих прогестерон.

**Ретикулярный эритематозный муциноз** — редкое заболевание, которое отличается появлением эритематозных пятен, узелков и бляшек, уртикарноподобных пятен и папул. Чаще возникает у женщин среднего возраста.

**Системная красная волчанка** сопровождается уртикарными и уртикарноподобными высыпаниями, особенно в активную фазу заболевания. ХСК может быть одним из первых симптомов системной красной волчанки и на десять лет предшествовать её манифестации.

**Аутовоспалительные заболевания**, среди которых выделяют **криопиринассоциированные синдромы** — группу редких врождённых аутовоспалительных заболеваний, включающую семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory syndrome / Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU), синдром Макла–Уэльса (Muckle–Wells syndrome, MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом как правило, на первом году жизни, рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной или уртикарноподобной сыпью, широким спектром поражения суставов — от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжёлых вариантах, а также (для MWS и CINCA/NOMID) поражением центральной и периферической нервной системы. Основным осложнением является амилоидоз, развивающийся вследствие хронического воспаления,

который нередко является причиной гибели пациентов.

*Синдром Шницлер* характеризуется рецидивирующими кожными уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммапатией, ассоциированными с клиническими и биологическими признаками воспаления и риском развития АА-амилоидоза и лимфопролиферативных заболеваний. К проявлениям системного воспаления при данном заболевании относятся также рецидивирующая лихорадка, боли в костях, мышцах, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепато- или спленомегалия, повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, С-реактивный белок, SAA).

*Синдром моноклональной активации тучных клеток* характеризуется симптомами, обусловленными высвобождением медиаторов тучных клеток: рецидивирующие анафилактические эпизоды с гипотензией и обмороками, возникающие без видимых причин (идиопатическая анафилаксия) или после укуса перепончатокрылыми насекомыми. Диагноз подтверждается с помощью серийного определения уровня триптазы крови, биопсии костного мозга с проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. У таких пациентов не применяются диагностические критерии для системного мастоцитоза.

Наличие у пациентов с ХСК ангиоотёков, особенно изолированных, и нетипичной клинической картины диктует необходимость дифференциальной

диагностики с наследственным или приобретённым ангиоотёком [8].

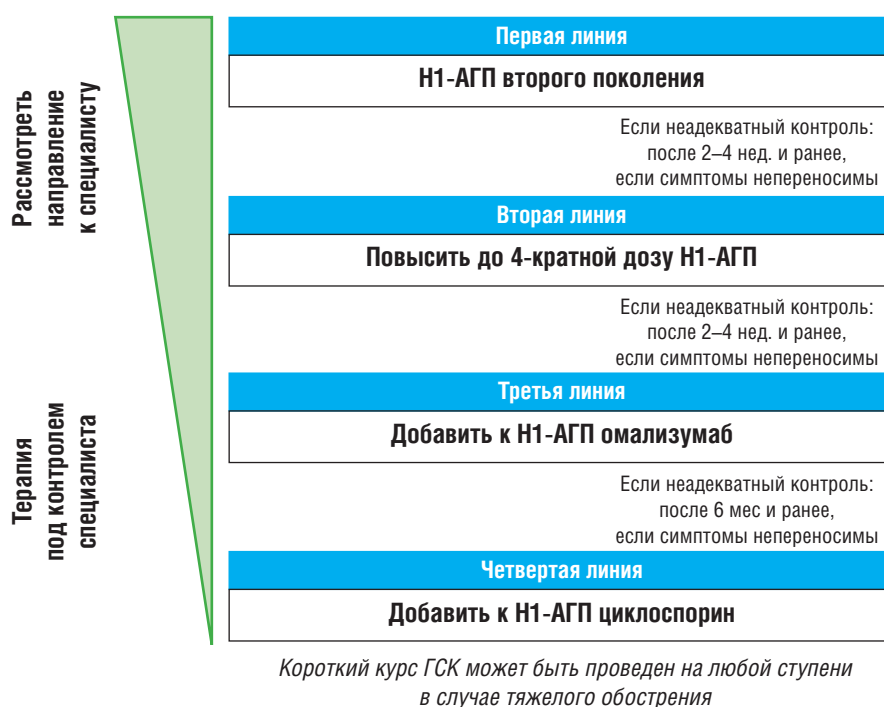
С диагностической точки зрения, ХСК в большинстве случаев рассматривается врачами как диагноз исключения, что объясняет длительный путь при его постановке [27, 30]. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что расширенная диагностика для идентификации причин ХК и дифференциально-диагностический поиск должны быть целесообразными и обоснованными [4, 8].

#### **Принципы терапевтического ведения пациентов с крапивницей**

Профессор Е.С. Феденко рассказала о современных принципах ведения пациентов с ХК и алгоритме терапии, акцентируя внимание на необходимости достижения основной цели терапии — полного контроля симптомов заболевания. Основными принципами ведения пациентов считаются элиминация и устранение причин/триггеров, фармакотерапия, индукция толерантности, регулярный самоконтроль состояния пациентами [4, 8].

Современный алгоритм фармакотерапии предполагает этапное ведение пациентов с ХК, в частности с ХСК (рис. 5) [4, 8].

*Первая линия терапии* — приём  $\text{H}_1$ -АГП в стандартной дозе. Почти 60% пациентов с ХСК продолжают испытывать симптомы, несмотря на лечение  $\text{H}_1$ -АГП второго поколения в стандартных дозах [31]. Если эффект не достигнут или недостаточен в



АГП — антигистаминные препараты

**Рис. 5.** Алгоритм медикаментозного лечения пациентов с хронической крапивницей [4].

**Fig. 5.** Algorithm for drug treatment of patients with chronic urticaria [4].



течение 2–4 нед или ранее при условии непереносимости симптомов, предлагается увеличение дозы  $H_1$ -АГП второго поколения вплоть до 4-кратной — *вторая линия терапии*. Необходимо помнить, что увеличение дозы  $H_1$ -АГП до 4-кратной является лечением не по показаниям, но с доказанной эффективностью и безопасностью [4, 8]. Однако почти 40% пациентов с ХСК не получают дополнительного эффекта от увеличения дозы  $H_1$ -АГП и продолжают страдать от симптомов [31].

В случае неэффективной терапии второй линии в течение 2–4 нед или ранее, если симптомы непереносимы, рекомендуется лечение омализумабом (*третья линия терапии*) [8, 4, 32]. В соответствии с современным алгоритмом рекомендуется лечение омализумабом в течение 6 мес перед переходом на четвёртую линию терапии ХК в случае неэффективности или ранее, если симптомы непереносимы. Торпидные к лечению омализумабом пациенты получают *терапию четвёртой линии*. В клинических исследованиях показана эффективность циклоспорина в лечении ХСК, но это лечение проводится не по показаниям (необходимо оформление через врачебную комиссию). Требуется постоянный контроль артериального давления, функции почек, уровня циклоспорина в крови для предупреждения вероятных осложнений. На любом этапе лечения возможно проведение короткого курса лечения обострения крапивницы глюкокортикостероидами (ГКС). Длительного лечения ГКС необходимо избегать [4, 8].

#### *Иммунобиологическая терапия*

Профессор О.М. Курбачева и д.м.н. О.Г. Елисютина в рамках дискуссии экспертов обсудили теоретическое обоснование и практическое использование иммунобиологических препаратов в аллергологии в целом, а также непосредственно для лечения ХК. Биологическая терапия в аллергологии активно используется для лечения тяжёлых форм atopической бронхиальной астмы, atopического дерматита. Официально разрешённая терапия хронической идиопатической (спонтанной) крапивницы омализумабом инициирована в 2014 г. В действующем Европейском согласительном документе EAACI/GA2LEN/EDF/WAO по определению, классификации, диагностике и лечению крапивницы омализумаб является единственным биологическим препаратом, рекомендованным к применению при неэффективности  $H_1$ -АГП [4].

#### *Место омализумаба в лечении пациентов с крапивницей*

Омализумаб, производное рекомбинантной ДНК, — гуманизированное IgG1-каппа моноклональное антитело, селективно связывающее свободный IgE человека, что помогает предотвратить

присоединение IgE к  $Fc\epsilon RI^4$ . Основные механизмы действия омализумаба — снижение уровня свободного IgE и понижающая регуляция экспрессии  $Fc\epsilon RI$  на тучных клетках и базофилах [33–35]. Снижение уровней  $Fc\epsilon RI$  происходит в результате деградации свободных  $Fc\epsilon RI$ , находящихся вне связи с IgE, и отмены связывания IgE с  $Fc\epsilon RI+$  или  $Fc\epsilon RI+$  (CD23) клетками (В-клетками, дендритными клетками, эозинофилами и моноцитами) [34, 36]. В одном из исследований III фазы отмечено, что терапия омализумабом приводила к сходному ответу у пациентов, независимо от индекса активности крапивницы [37]. В течение 24 ч после введения омализумаба у 28% пациентов отмечен контроль крапивницы (снижение по UAS7  $\geq 90\%$ ) [38]. Повидимому, такая скорость контроля симптомов может быть достигнута за счёт способности омализумаба ускорять диссоциацию комплекса IgE- $Fc\epsilon RI$  на поверхности тучной клетки. Показано, что в диапазоне физиологических концентраций омализумаб может ускорять диссоциацию уже сформированного комплекса IgE- $Fc\epsilon RI$  на поверхности тучных клеток и базофилов в дополнение к его способности связывать свободный IgE, что приводит к нарушению IgE-опосредованного сигнального каскада [38, 39]. Снижение высвобождения медиаторов из тучной клетки — следующий механизм действия омализумаба [33, 40–42]. Также сообщалось, что омализумаб способен вызывать апоптоз эозинофилов [43].

Результатами клинических исследований II фазы (X-CIUSITE и MYSTIQUE) доказана лечебная эффективность анти-IgE-терапии пациентов с ХСК, впервые продемонстрированы эффективность и безопасность омализумаба в сравнении с плацебо [44, 45].

Результаты клинической программы исследований III фазы ASTERIA I, II и GLACIAL сыграли фундаментальную роль в одобрении омализумаба Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) для лечения ХСК, резистентной к терапии блокаторами  $H_1$ -рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше, и послужили основанием для регистрации по данному показанию препарата в России [37, 46, 47]. В 2015 г. проведён и опубликован метаанализ 7 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований оценки эффективности и безопасности омализумаба, в которых приняло участие 1312 пациентов с ХСК. Данный метаанализ обеспечивает высокое качество доказательства эффективности и безопасности омализумаба у этих больных и рекомендацию

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар® (ЛП-004376 от 17.07.2017, изменение № 4 от 23.10.2020).

по лечению в дозе 300 мг каждые 4 нед. Частота и вид нежелательных явлений были схожими при терапии омализумабом и плацебо [48]. По результатам метаанализа исследований реальной клинической практики (проанализировано 67 наблюдательных исследований терапии омализумабом подростков и взрослых с ХСК), опубликованного в 2019 г., были получены достоверные и клинически значимые изменения показателя активности (тяжести) крапивницы за неделю по шкале UAS7 ( $-25,6$ ; 95% ДИ  $-28,2...-23,0$ ;  $p < 0,001$ ). Суммарный полный и частичный ответ на терапию омализумабом составил порядка 90%: 72,2% пациентов достигли 0 баллов по UAS7 (95% ДИ  $66,1-78,3$ ,  $p < 0,001$ ; 45 исследований, 1158 пациентов). Омализумаб улучшал качество жизни пациентов с ХСК, оцениваемое по опроснику CU-Q2oL ( $-42,3$ ;  $-18,9...-65,8$ ),  $p < 0,001$ ; 70 пациентов). Частота нежелательных явлений составляла 4% (95% ДИ  $1,0-7,0$ ,  $p < 0,001$ ; 47 исследований, 1314 пациентов). Показаны эффективность и безопасность омализумаба в терапии ХСК в условиях повседневной клинической практики, соответствующие или превышающие результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях [49].

К особенностям клинического ответа на омализумаб относятся скорость ответа (ранний — до 4 нед включительно; поздний — от 5 до 24 нед). В связи с этим рекомендованная стартовая длительность терапии омализумабом составляет 6 мес. Таким образом, если лечение омализумабом останавливается рано, потенциальные респонденты на препарат могут быть пропущены [4, 50]. По нашим собственным данным, 88,8% пациентов достигли эффекта после первой инъекции омализумаба (данные, полученные в результате врачебной практики, предоставлены И.В. Данилычевой, в.н.с. отделения аллергологии Института иммунологии). Оптимальная длительность терапии омализумабом не установлена. Рекомендованная периодичность оценки состояния пациента — каждые 3 мес. Быстрая отмена препарата может привести к потере контроля и рецидиву ХСК. По данным исследования XTEND-CIU, длительная терапия омализумабом в течение 48 нед приводила к значимому стабильному улучшению качества жизни пациентов, оцениваемому по дерматологическому индексу качества жизни DLQI. В сравнении с другими рандомизированными клиническими исследованиями отмечен больший процент хорошо контролируемых пациентов (73%) и пациентов с полным контролем ХСК — UAS7 0 (52%) на 24-й нед терапии с сохранением контролируемого течения при 48-недельном периоде лечения [51].

Существует группа факторов, указывающих на необходимость длительного лечения омализумабом: сопутствующие ангиоотёки, сопутствующая

индуцируемая крапивница, отсутствие полного контроля симптомов ХСК после 6 мес стартовой терапии, высокий первоначальный балл (28–42) по шкале UAS7, медленный ответ на стартовую терапию [4, 52]. Терапия омализумабом значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСК и сопутствующими ангиоотёками благодаря достоверному и клинически значимому снижению их количества и активности (тяжести) в сравнении с группой плацебо. Данный эффект был продемонстрирован в рамках многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования X-ACT с длительностью лечебного периода омализумабом 28 нед [53]. Особенности ведения пациентов с ХСК и сопутствующими ангиоотёками, в том числе с клиническим фенотипом ХСК, проявляющимся только изолированными ангиоотёками, представила в своём выступлении д.м.н. Е.А. Латышева.

В настоящее время появились доказательства возможности увеличения терапевтической дозы омализумаба до 450 мг или 600 мг для терапии ХСК в случае недостаточного клинического ответа на стандартную дозу препарата. Обзор данных исследований реальной клинической практики выдвигает на первый план доказательства того, что повышение дозы омализумаба ассоциировано с частотой полного ответа у 60% пациентов с ХСК с недостаточным ответом на стандартную дозу препарата. Такой подход может быть безопасной и эффективной стратегией применения омализумаба у отдельной когорты пациентов [54].

Актуален вопрос прекращения терапии в связи с достижением ремиссии заболевания. Утверждённых протоколов отмены омализумаба нет. Предлагается рассмотреть подходы одновременной полной отмены препарата; увеличения интервала введения омализумаба; снижения дозы омализумаба и увеличения интервала введения препарата [55]. Пока нет общепринятого определения ремиссии ХСК. Можно считать, что пациенты, у которых нет симптомов ХСК (UAS7 0 баллов) при условии отсутствия приёма каких-либо лекарств более 6 мес, могут быть отнесены в группу пациентов с полной ремиссией [56].

Актуальные вопросы безопасности генно-инженерной биологической терапии были освещены в докладе к.м.н. Е.В. Кожиновой. Лектор представила информацию об аспектах детальной оценки безопасности генно-инженерной биологической терапии как на доклинических, так и на всех этапах клинических исследований и пострегистрационного использования препарата. Подчеркнула перспективы обязательного полного представления информации о безопасности биологических препаратов в общедоступных интернет-источниках для практикующих врачей. Омализумаб доказал свою безопасность как в рамках рандомизирован-

ных клинических исследований, так и в реальной клинической практике. Совокупный опыт применения омализумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой и хронической спонтанной и индуцированной крапивницей составляет более 1 300 000 пациенто-лет [57].

В ходе образовательного мероприятия к.м.н. И.В. Данилычева затронула тему новых горизонтов в терапии ХК. За последние несколько лет опубликовано значительное количество статей, посвящённых разработке целого ряда новых подходов и молекул, направленных на регулирование высвобождения медиаторов из эффекторных клеток при ХК. В фокусе внимания экспертов и исследователей находятся мембранные рецепторы, экспрессируемые тучными клетками и базофилами, а также внутриклеточные сигнальные молекулы [13].

Возможные варианты воздействия на тучную клетку могут быть следующие.

### **1. Подавление сигналов активации и пролиферации тучных клеток.**

Может быть реализовано путем блокирования воздействия на высокоаффинный рецептор к IgE (FcεRI); рецепторы TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин); KIT (фактор стволовых клеток); ИЛ-4 и ИЛ-5; C5a; а также MRGPRX2 (Mas-связанный G-белок, сопряжённый с рецептором X2), CRTh2 (хемоаттрактантная молекула, гомологичная рецепторам, экспрессируемым Th2-лимфоцитами) [58]. В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке эффективности и безопасности молекулы лигелизумаб (ClinicalTrials.gov). Моноклональное анти-IgE антитело второго поколения — лигелизумаб (QGE031) способно связываться с высоким аффинитетом с Cε3 доменом свободного IgE. В сравнении с омализумабом лигелизумаб имеет в 40–50 раз большее сродство к IgE *in vitro* и демонстрирует в 6–9 раз большее подавление индуцированных аллергеном кожных prick-тестов. Он обеспечивает более сильное и продолжительное связывание свободных IgE, чем омализумаб [59]. Лигелизумаб демонстрирует преимущественное ингибирование связывания IgE с FcεRI, однако менее эффективен в ингибировании взаимодействий IgE: CD23 (FcεRII) в сравнении с омализумабом [60].

### **2. Торможение/подавление внутриклеточных сигналов активации и дегрануляции тучных клеток.**

Может быть обеспечено путём блокирования тирозинкиназы Брутона (Bcrton tyrosine kinase, BTK) и тирозинкиназы селезенки (Spleen tyrosine kinase, SYK). Брутоновская тирозинкиназа, как известно, связана с активацией В-клеточного рецептора (B-cell antigen receptor, BCR), поэтому ингибирование BCR может привести к снижению секреции/продукции антител, включая IgE плазматические клетки. Кроме того, тирозинкиназа

Брутона присутствует в тучных клетках. В рамках II фазы клинического исследования у пациентов с ХСК изучается эффективность и безопасность молекулы ремибрутиниб (LOU064) — высокоселективного ковалентного ингибитора тирозинкиназы Брутона. Ремибрутиниб способен проникать в тучную клетку и связываться с брутоновской тирозинкиназой, подавляя нисходящий каскад сигналов от FcεRI, приводящих к активации и высвобождению медиаторов, включая гистамин, цитокины, хемокины [61].

### **3. Торможение тучных клеток в результате связывания с ингибирующими рецепторами.**

Мишенями для такого воздействия могут быть рецепторы Siglec-8, CD200R, CD300. Siglec-8 экспрессирован на эозинофилах, тучных клетках и в меньшей степени на базофилах. Siglec-8 — ингибиторный иммунорегуляторный рецептор. Связывание этого рецептора вызывает апоптоз эозинофилов. В тучных клетках связывание Siglec-8 не вызывает апоптоза, но ингибирует FcεRIα-опосредованный вход кальция и высвобождение простагландина D2 и гистамина [62, 63]. Разработано терапевтическое моноклональное антитело антолимаб (AK002), мишенью которого является Siglec-8. В настоящее время завершена III фаза исследования этого перспективного препарата у пациентов с симптоматическим дермографизмом и холинергической крапивницей.

Целый ряд молекул, воздействующих на основные пути активации тучных клеток, находятся в различных фазах клинических исследований (ClinicalTrials.gov). Даже если не все потенциальные молекулы будут одобрены для лечения пациентов с ХК, часть из них смогут решить проблему лечения этой непростой категории пациентов.

### **Практический опыт**

Основная часть образовательной программы была посвящена представлению клинических случаев пациентов, интересных как с точки зрения дифференциальной диагностики ХСК, так и с точки зрения терапии заболевания. Эксперты (д.м.н. Латышева Е.А., к.м.н. Данилычева И.В., к.м.н. Павлова К.С., д.м.н. Елисютина О.Г., к.м.н. Назарова Е.В.) выступили с демонстрацией и анализом клинических случаев из собственной практики наряду с молодыми сотрудниками Института иммунологии (Дорофеева И.В., Примак А.В., Манто И.А.), которые представили клинические демонстрации, касающиеся дифференциальной диагностики и терапии пациентов с ХСК и уртикарным васкулитом, аутовоспалительным заболеванием, со спонтанным гистаминергическим или наследственным ангиоотёком.

Руководитель GA<sup>2</sup>LEN UCARE центра к.м.н., в.н.с. И.В. Данилычева познакомила слушателей с

собственным опытом анти-IgE терапии пациентов с ХСК. В частности, привела разработанный примерный алгоритм терапии ХСК омализумабом. Начальный курс терапии омализумабом 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед в течение 6 мес. Через 3 мес от начала терапии проводится предварительная оценка состояния (UAS7, контроль дополнительной терапии). У «быстрых полных ответчиков» возможны снижение и отмена  $H_1$ -АГП второго поколения. У тех, кто принимал ГКС до начала терапии омализумабом, предпринимается попытка снижения дозы и отмены ГКС. Для «быстрых неполных ответчиков», предполагаемых «поздних» ответчиков и «неответчиков» сохраняется повышенная доза  $H_1$ -АГП второго поколения, предпринимается попытка снижения дозы и отмены ГКС для тех, кто принимал ГКС до начала терапии омализумабом; при тяжёлых обострениях крапивницы рекомендуется проводить короткие курсы ГКС. Если симптомы непереносимы, или для купирования обострения требуются большие дозы ГКС, пациента следует перевести на 4-ю линию терапии. Этих пациентов необходимо дообследовать по расширенной схеме с включением исследования биопсии кожи для исключения уртикарного васкулита. Через 6 мес терапии омализумабом проводится повторная оценка состояния (UAS7, контроль дополнительной терапии). Для «полных ответчиков», не принимающих дополнительную терапию, рекомендуется увеличение интервала до появления высыпаний, или уменьшение дозы до 150 мг, или то и другое. Длительность интервала устанавливается эмпирически. Появление первых симптомов крапивницы является сигналом к продолжению терапии. Отсутствие высыпаний в течение 6 мес может считаться ремиссией ХСК. При невозможности проведения новой схемы, рекомендуется возврат к первоначальной схеме и продолжение лечения еще 6 мес. Для «неполных ответчиков» предлагается продолжить терапию омализумабом и приём  $H_1$ -АГП в увеличенной дозе. Для «неответчиков» предлагается переход на 4-й этап терапии. Далее каждые 3-6 мес должен проводиться контроль состояния по аналогичной схеме. Длительность терапии омализумабом не определена и диктуется клинической ситуацией (Данилычева И.В. Собственные данные).

### Заключение

Во время проведения программы у слушателей была возможность задавать вопросы и делиться собственным опытом. Опыт проведения данной обучающей программы показал эффективность подобного стиля подачи материала, заинтересованность слушателей, ставших активными участниками программы, отлично ответивших на тестовые вопросы и давших положительные отклики.

### Дополнительная информация

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

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

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

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Вклад распределён следующим образом: идея статьи — все авторы, написание текста — Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Литвин Л.С., Феденко Е.С., Щубелко Р.В., научное редактирование — Ильина Н.И., оформление, редактирование — все авторы.

**Author contribution.** All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, and the preparation of the article, read and approved the final version before publication). The contribution is distributed as follows: the idea of article — all authors; writing of the text — Danilycheva I.V., Elisyutina O.G., Litvin L.S., Fedenko E.S., Shchubelko R.V.; article science design — Ilyina N.I.; article design, editing — all authors.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fricke J., Ávila G., Keller T., et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 423–432. doi: 10.1111/all.14037
2. Gonçalo M., Giménez-Arnau A., Al-Ahmad M., et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 2. P. 226–236. doi: 10.1111/bjd.19561
3. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 1. С. 38–46.
4. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/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
5. Maurer M., Metz M., Bindslev-Jensen C., et al. Definition, aims, and implementation of GA(2) LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 8. P. 1210–1218. doi: 10.1111/all.12901
6. Kocatürk E. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of the

- PREG-CU study, a UCARE project. Oral presentation. GA<sup>2</sup>LEN GLOBAL URTICARIA FORUM 2020. Available from: [www.globalurticariaforum.org](http://www.globalurticariaforum.org)
7. Weller K., Giménez-Arnau A., Grattan C., et al. The Chronic Urticaria Registry: rationale, methods and initial implementation // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 3. P. 721–729. doi: 10.1111/jdv.16947
  8. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с. (Серия «Клинические рекомендации»).
  9. Antia C., Baquerizo K., Korman A., et al. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 79, N 4. P. 599–614. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.020
  10. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 5. P. 1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036
  11. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report // *Allergy*. 2011. Vol. 66, N 3. P. 317–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
  12. Maurer M., Eyerich K., Eyerich S., et al. Urticaria: Colloquium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2020. Vol. 181, N 5. P. 321–333. doi: 10.1159/000507218
  13. Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N 3. P. 876–882. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035
  14. Altrichter S., Peter H.J., Pisarevskaja D., et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 4. P. e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
  15. Hatada Y., Kashiwakura J., Hayama K., et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients // *Int Arch Allergy Immunol*. 2013. Vol. 161, Suppl 2. P. 154–158. doi: 10.1159/000350388
  16. Cugno M., Asero R., Ferrucci S., et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 12. P. 2408–2411. doi: 10.1111/all.13587
  17. Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune Theories of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
  18. Sánchez J., Sánchez A., Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019. Vol. 11, N 1. P. 29–42. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.29
  19. Staubach P., Vonend A., Burow G., et al. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds // *Mycoses*. 2009. Vol. 52, N 4. P. 334–338. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01601.x
  20. Altrichter S., Fok J.S., Jiao Q., et al. Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021. Vol. 13, N 2. P. 206–218. doi: 10.4168/aaair.2021.13.2.206
  21. Ferrer M., Kinét J.P., Kaplan A.P. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. Vol. 101, N 5. P. 672–676. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70176-9
  22. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 2. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
  23. Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 9. P. 1256–1268. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
  24. Kolkhir P., Borzova E., Grattan C., et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review // *Autoimmun Rev*. 2017. Vol. 16, N 12. P. 1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
  25. Netchiporouk E., Sasseville D., Moreau L., et al. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria // *JAMA Dermatol*. 2017. Vol. 153, N 12. P. 1236–1242. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3182
  26. Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 25, N 10. P. 1194–1199. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03951.x
  27. Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F., et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 12. P. 2005–2016. doi: 10.1111/all.13209
  28. Trevisonno J., Balram B., Netchiporouk E., Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis // *Postgrad Med*. 2015. Vol. 127, N 6. P. 565–570. doi: 10.1080/00325481.2015.1045817
  29. Weller K., Groffik A., Church M.K., et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 5. P. 1365–1372. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076
  30. Folci M., Heffler E., Canonica G.W., et al. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria // *J Immunol Res*. 2018, N 2018. P. 5615109. doi: 10.1155/2018/5615109
  31. Guillén-Aguinaga S., Jáuregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 6. P. 1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
  32. Conlon N.P., Edgar J.D. Adherence to best practice guidelines in chronic spontaneous urticaria (CSU) improves patient outcome // *Eur J Dermatol*. 2014. Vol. 24, N 3. P. 385–386. doi: 10.1684/ejd.2014.2323
  33. Kaplan A.P., Giménez-Arnau A.M., Saini S.S. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 4. P. 519–533. doi: 10.1111/all.13083
  34. MacGlashan D.W., Bochner B.S., Adelman D.C., et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody // *J Immunol*. 1997. Vol. 158, N 3. P. 1438–1445.
  35. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D., et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc(epsilon)RI expression and function // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 3. P. 527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032

36. MacGlashan D.J., Xia H.Z., Schwartz L.B., Gong J. IgE-regulated loss, not IgE-regulated synthesis, controls expression of FcεRI in human basophils // *J Leukoc Biol*. 2001. Vol. 70, N 2. P. 207–218.
37. Saini S.S., Bindslev-Jensen C., Maurer M., et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study // *J Invest Dermatol*. 2015. Vol. 135, N 1. P. 67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306
38. Gericke J., Metz M., Ohanian T., et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 3. P. 1059–1061.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047
39. Eggel A., Baravalle G., Hobi G., et al. Accelerated dissociation of IgE-FcεRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 6. P. 1709–1719.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.005
40. Serrano-Candelas E., Martínez-Aranguren R., Valero A., et al. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils // *Clin Exp Allergy*. 2016. Vol. 46, N 1. P. 92–102. doi: 10.1111/cea.12668
41. Jacques P., Lavoie A., Bédard P.M., et al. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission // *J Allergy Clin Immunol*. 1992. Vol. 89, N 6. P. 1139–1143. doi: 10.1016/0091-6749(92)90297-f
42. Bédard P.M., Brunet C., Pelletier G., Hébert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1986. Vol. 78, N 6. P. 1121–1125. doi: 10.1016/0091-6749(86)90260-5
43. Noga O., Hanf G., Brachmann I., et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 117, N 6. P. 1493–1499. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.028
44. Maurer M., Altrichter S., Bieber T., et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 1. P. 202–209.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.038
45. Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J., et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 3. P. 567–573.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.010
46. Maurer M., Rosén 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
47. Kaplan A., Ledford D., Ashby M., et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 1. P. 101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013
48. Zhao Z.T., Ji C.M., Yu W.J., et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 6. P. 1742–1750.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342
49. Tharp M.D., Bernstein J.A., Kavati A., et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (Spontaneous) urticaria: a meta-analysis of “Real-world” evidence // *JAMA Dermatol*. 2019. Vol. 155, N 1. P. 29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
50. Asero R., Canonica G.W., Cristaudo A., et al. Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 6. P. 453–459. doi: 10.1097/ACI.0000000000000404
51. Casale T.B., Murphy T.R., Holden M., et al. Impact of omalizumab on patient-reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: Results from a randomized study (XTEND-CIU) // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 7. P. 2487–2490.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.020
52. Vadasz Z., Tal Y., Rotem M., et al. Israeli Forum for investigating and treating Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 6. P. 1743–1745. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.035
53. Staubach P., Metz M., Chapman-Rothe N., et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 8. P. 1135–1144. doi: 10.1111/all.12870
54. Metz M., Vadasz Z., Kocatürk E., Giménez-Arnau A.M. Omalizumab updosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020. Vol. 59, N 1. P. 38–45. doi: 10.1007/s12016-020-08794-6
55. Türk M., Carneiro-Leão L., Kolkhir P., et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 1. P. 113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021
56. Kulthanan K., Tuchinda P., Likitwattanarak C., et al. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria? A retrospective study in Asian patients // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, N 1. P. 17–23. doi: 10.1111/1346-8138.14081
57. Maurer M., Giménez-Arnau A., Ensina L.F., et al. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 9. P. 100460. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100460
58. Kocatürk E., Maurer M., Metz M., Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria // *Clin Transl Allergy*. 2017. Vol. 7. P. 1. doi: 10.1186/s13601-016-0139-2
59. Arm J.P., Bottoli I., Skerjanec A., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects // *Clin Exp Allergy*. 2014. Vol. 44, N 11. P. 1371–1385. doi: 10.1111/cea.12400
60. Gasser P., Tarchevskaya S.S., Guntern P., et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab // *Nat Commun*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 165. doi: 10.1038/s41467-019-13815-w
61. Angst D., Gessier F., Janser P., et al. Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of bruton’s tyrosine kinase // *J Med Chem*. 2020. Vol. 63, N 10. P. 5102–5118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01916
62. Nutku E., Aizawa H., Hudson S.A., Bochner B.S. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis // *Blood*. 2003. Vol. 101, N 12. P. 5014–5020. doi: 10.1182/blood-2002-10-3058

63. Yokoi H., Choi O.H., Hubbard W., et al. Inhibition of FcεpsilonRI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 2. P. 499–505.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.004
15. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(Suppl 2):154–158. doi: 10.1159/000350388
16. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73(12):2408–2411. doi: 10.1111/all.13587
17. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
18. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):29–42. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.29
19. Staubach P, Vonend A, Burow G, et al. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses*. 2009;52(4):334–338. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01601.x
20. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, et al. Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(2):206–218. doi: 10.4168/aaair.2021.13.2.206
21. Ferrer M, Kinét JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(εpsilon)RIα (α-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):672–676. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70176-9
22. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
23. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2) LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256–1268. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
24. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
25. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, et al. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1236–1242. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3182
26. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1194–1199. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03951.x
27. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005–2016. doi: 10.1111/all.13209
28. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2015;127(6):565–570. doi: 10.1080/00325481.2015.1045817
29. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 5. P. 1365–1372.
1. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037
2. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226–236. doi: 10.1111/bjd.19561
3. Danilycheva IV, Iilina NI, Luss LV, et al. Russian Federal clinical recommendations on chronic urticaria diagnostics and treatment. *Russian Journal of Allergy*. 2016;(1):38–46. (In Russ).
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
5. Maurer M, Metz M, Bindslev-Jensen C, et al. Definition, aims, and implementation of GA(2) LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2016;71(8):1210–1218. doi: 10.1111/all.12901
6. Kocatürk E. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of the PREG-CU study, a UCARE project. Oral presentation. GA<sup>2</sup>LEN GLOBAL URTICARIA FORUM 2020. Available from: [www.globalurticariaforum.org](http://www.globalurticariaforum.org)
7. Weller K, Giménez-Arnau A, Grattan C, et al. CURE Investigators. The Chronic Urticaria Registry: rationale, methods and initial implementation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):721–729. doi: 10.1111/jdv.16947
8. Allergology and clinical immunology. Clinical recommendations. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (Series “Clinical recommendations”). (In Russ).
9. Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):599–614. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.020
10. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036
11. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
12. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321–333. doi: 10.1159/000507218
13. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876–882. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035
14. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794

30. Folci M, Heffler E, Canonica GW, et al. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J Immunol Res*. 2018;2018:5615109. doi: 10.1155/2018/5615109
31. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
32. Conlon NP, Edgar JD. Adherence to best practice guidelines in chronic spontaneous urticaria (CSU) improves patient outcome. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):385–386. doi: 10.1684/ejd.2014.2323
33. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72(4):519–533. doi: 10.1111/all.13083
34. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997;158(3):1438–1445
35. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc epsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032
36. MacGlashan DJ, Xia HZ, Schwartz LB, Gong J. IgE-regulated loss, not IgE-regulated synthesis, controls expression of Fc epsilon RI in human basophils. *J Leukoc Biol*. 2001;70(2):207–218
37. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306
38. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1059–1061.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047
39. Eggel A, Baravalle G, Hobi G, et al. Accelerated dissociation of IgE-Fc epsilon RI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1709–1719.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.005
40. Serrano-Candelas E, Martínez-Aranguren R, Valero A, et al. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):92–102. doi: 10.1111/cea.12668
41. Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, et al. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(6):1139–1143. doi: 10.1016/0091-6749(92)90297-f
42. Bédard PM, Brunet C, Pelletier G, Hébert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(6):1121–1125. doi: 10.1016/0091-6749(86)90260-5
43. Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1493–1499. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.028
44. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):202–209.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.038
45. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567–573.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.010
46. Maurer M, Rosén 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
47. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013
48. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1742–1750.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342
49. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (Spontaneous) urticaria: a meta-analysis of “Real-world” evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
50. Asero R, Canonica GW, Cristaudo A, et al. Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(6):453–459. doi: 10.1097/ACI.0000000000000404.
51. Casale TB, Murphy TR, Holden M, et al. Impact of omalizumab on patient-reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: Results from a randomized study (XTEND-CIU). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2487–2490.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.020
52. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, et al. Israeli Forum for investigating and treating Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1743–1745. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.035
53. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135–1144. doi: 10.1111/all.12870
54. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab updosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38–45. doi: 10.1007/s12016-020-08794-6
55. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021
56. Kulthanan K, Tuchinda P, Likittwatananurak C, et al. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria? A retrospective study in Asian patients. *J Dermatol*. 2018;45(1):17–23. doi: 10.1111/1346-8138.14081
57. Maurer M, Giménez-Arnau A, Ensina LF, et al. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results. *World Allergy Organ J*. 2020;13(9):100460. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100460
58. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:1. doi: 10.1186/s13601-016-0139-2



59. Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(11):1371–1385. doi: 10.1111/cea.12400
60. Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun*. 2020;11(1):165. doi: 10.1038/s41467-019-13815-w
61. Angst D, Gessier F, Janser P, et al. Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a Potent and Highly Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J Med Chem*. 2020;63(10):5102–5118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01916
62. Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, Bochner BS. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood*. 2003;101(12):5014–5020. doi: 10.1182/blood-2002-10-3058
63. Yokoi H, Choi OH, Hubbard W, et al. Inhibition of Fcεpsilon-RI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):499–505. e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.004

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Данилычева Инна Владимировна**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе,  
д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: [ivdaniilycheva@mail.ru](mailto:ivdaniilycheva@mail.ru)

Соавторы:

**Ильина Наталия Ивановна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

**Дорофеева Ирина Владимировна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4423-1797>;  
e-mail: [idorofeeva1@gmail.com](mailto:idorofeeva1@gmail.com)

**Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;  
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: [el-olga@yandex.ru](mailto:el-olga@yandex.ru)

**Курбачева Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com)

**Латышева Елена Александровна**, д.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: [ealat@mail.ru](mailto:ealat@mail.ru)

**Литвин Лолиана Стефановна**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2229-1078>;  
eLibrary SPIN: 6105-1370; e-mail: [loliana.litvin@novartis.com](mailto:loliana.litvin@novartis.com)

**Манто Ирина Александровна**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;  
eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)

**Назарова Евгения Валерьевна**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;  
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: [evallergo@yandex.ru](mailto:evallergo@yandex.ru)

**Павлова Ксения Сергеевна**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;  
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: [ksenimedical@gmail.com](mailto:ksenimedical@gmail.com)

**Примак Анастасия Станиславовна**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1309-5101>;  
e-mail: [soulcreek.94@mail.ru](mailto:soulcreek.94@mail.ru)

**Феденко Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;  
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: [efedks@gmail.com](mailto:efedks@gmail.com)

**Щубелко Розалия Васильевна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6993-9831>;  
eLibrary SPIN: 4553-3234; e-mail: [spapharia@gmail.com](mailto:spapharia@gmail.com)

**AUTHORS INFO**

**Inna V. Danilycheva**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522,  
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: [ivdaniilycheva@mail.ru](mailto:ivdaniilycheva@mail.ru)

**Natalia I. Ilyina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

**Irina V. Dorofeeva**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4423-1797>;  
e-mail: [idorofeeva1@gmail.com](mailto:idorofeeva1@gmail.com)

**Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;  
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: [el-olga@yandex.ru](mailto:el-olga@yandex.ru)

**Oksana M. Kurbacheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com)

**Elena A. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: [ealat@mail.ru](mailto:ealat@mail.ru)

**Loliana S. Litvin**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2229-1078>;  
eLibrary SPIN: 6105-1370; e-mail: [loliana.litvin@novartis.com](mailto:loliana.litvin@novartis.com)

**Irina A. Manto**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;  
eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)

**Evgeniya V. Nazarova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;  
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: [evallergo@yandex.ru](mailto:evallergo@yandex.ru)

**Ksenia S. Pavlova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;  
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: [ksenimedical@gmail.com](mailto:ksenimedical@gmail.com)

**Anastasia S. Primak**, MD;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1309-5101>;  
e-mail: [soulcreek.94@mail.ru](mailto:soulcreek.94@mail.ru)

**Elena S. Fedenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;  
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: [efedks@gmail.com](mailto:efedks@gmail.com)

**Rosalia V. Schubelko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6993-9831>;  
eLibrary SPIN: 4553-3234; e-mail: [spapharia@gmail.com](mailto:spapharia@gmail.com)

# Онлайн-конференции АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ И РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ 2021



**Данилычева И.В.**  
К.м.н., в.н.с. отделения иммунопатологии и иммунотерапии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.



**Назарова Е.В.**  
К.м.н., зав. отделением госпитализации ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог.



**Ильина Н.И.**  
Д.м.н., профессор, зам. директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Профессор кафедры иммунологии РГМУ.



**Ненашева Н.М.**  
Д.м.н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии РМАНПО.



**Курбачёва О.М.**  
Д.м.н., профессор, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Центрального федерального округа.



**Феденко Е.С.**  
Д.м.н., профессор, зав. отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, зам. главного редактора «Российского Аллергологического Журнала».



**Латышева Е.А.**  
Д.м.н., в.н.с. отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.



**Хайтов М.Р.**  
Член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.





# 17-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

23—15 июня 2021 г.

Цифровое Деловое Пространство  
г. Москва, ул. Покровка, 47

## Целевая аудитория



Аллергологи-  
иммунологи



Педиатры



Пульмонологи



Терапевты



Оторино-  
ларингологи



Дерматологи

## Основные темы:

- Клиническая иммунология
- Лекарственная аллергия
- Аллерген-специфическая иммунотерапия
- Стандарты диагностики и лечения иммунопатологии и аллергии
- Аллергические заболевания кожи
- Инфекции, иммунитет и аллергия
- Рациональная фармакотерапия иммунопатологий и аллергических заболеваний
- Анафилаксия
- Респираторные инфекции у детей
- Аллергология и междисциплинарное взаимодействие
- Инсектная аллергия

## По вопросам участия:

[raaci@mbkgroup.org](mailto:raaci@mbkgroup.org)



РААКИ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ  
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ  
ИМБА РОССИИ



МБК  
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР