

**Р
А
Ж**

Российский Аллергологический Журнал

Том 18 • №2 • 2021



rusalljournal.ru

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

Елена Симанова
Тел.: +7 (903) 512 09 37
E-mail: e.simanova@pharmaruspm.ru

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 18.06.2021.
Подписано в печать 06.06.2021.
Формат 60 × 90%. Печать офсетная.
Печ. л. 19. Усл. печ. л. 17,67. Уч.-изд. л. 16,475.
Тираж 5000 экз. Заказ № 41

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

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 18 | Выпуск 2 | 2021

Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический медицинский журнал

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

Гушин 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, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Брашов, Румыния); ORCID: 0000-0001-7994-364X
Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., проф. (Саратов, Россия); ORCID: 0000-0002-7691-4584
Бельтюков 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: 0000-0001-8982-5292
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
Калюжин 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., проф. (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
Скороходкина 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, MD, Dr. Sci (Med), Professor (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.

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

Elena Simanova
Phone: +7 (903) 512 09 37
E-mail: e.simanova@pharmaruspm.ru

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*

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Russian Journal of Allergy

Volume 18 | Issue 2 | 2021

Quarterly peer-review medical academic journal

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. Astafieva, 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: 0000-0003-3640-9863
Oksana V. Ishchenko, MD, Dr. Sci (Med), assist. prof. (Vitebsk, Belorussia) ORCID: 0000-0001-8755-7482
Oleg V. Kalyuzhin, 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 (Paua, 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), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6733-0958
Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1149-7927
Lyudmila P. Sizyukina, 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

• Оригинальные исследования

- И.А. Манто, Е.А. Латышева, Е.А. Близнец, Д.О. Тимошенко, Л.В. Алешина, Ю.А. Бочерова, Э.Р. Гильванова, Г.А. Каменева, М.А. Платонова, В.А. Федорова, А.В. Поляков, Т.В. Латышева.* Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России 5
- И.С. Гущин, К.Л. Крышень, А.Б. Бондаренко.* Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин) 20
- Э.В. Чурюкина, Е.В. Назарова.* Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропалеонтологического мониторинга 2019 года 32
- Т.С. Лепешкова.* Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбург 46

• Обзоры

- В.Е. Мухин, Л.Л. Панкратьева, М.Н. Ярцев, Н.Н. Володин.* Особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов новорождённого 55
- А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова.* Современные H₁-антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в центре внимания биластин 66

• В помощь практикующему врачу

- Е.А. Близнец, Е.А. Викторова, Е.А. Вишнева, Э.М. Джобавя, Н.И. Ильина, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, И.А. Манто, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, А.В. Поляков, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Щербина.* Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации 77

• Клинические случаи

- В.А. Ревякина, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Мухортых, К.С. Мельникова.* Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребёнка с atopическим дерматитом 115
- Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко.* Больной с полиморбидной патологией. Возможности терапии моноклональными антителами 123
- И.А. Манто, Е.А. Латышева, Д.О. Тимошенко, Т.В. Латышева.* Сложности дифференциальной диагностики ангиоотёков, вызванных медиаторами тучных клеток и брадикинином, на примере серии клинических случаев 131
- О.П. Уханова, Д.В. Карамышев, К.А. Рябова, Ф.М. Ханова.* Возможности единого подхода к терапии IgE-ассоциированных заболеваний дыхательных путей. Обмен клиническим опытом 138

• Некролог

- Вера Николаевна Федосеева: в память выдающегося учёного, учителя, человека 149

• Хроника научной жизни

- Конгрессы, конференции, форумы 151

Contents

• Original studies

- I.A. Manto, E.A. Latysheva, E.A. Bliznetz, D.O. Timoshenko, L.V. Aleshina, Yu.A. Bocherova, E.R. Gilvanova, G.A. Kameneva, M.A. Platonova, V.A. Fedorova, A.V. Polyakov, T.V. Latysheva.* Hereditary Angioedema with a mutation in the plasminogen gene: a retrospective study of a cohort of 14 patients from Russia 5
- I.S. Gushchin, K.L. Kryshen, A.B. Bondarenko.* Anti-inflammatory activity of the antiallergic drug 7-[4-(4-benzhydrylpiperazinyl-1)butyl]-3-methylxanthine succinate (theoritin) 20
- E.V. Churyukina, E.V. Nazarova.* Features of the fungal spectrum in the air environment in the Rostov region according to the results aeropalynologic monitoring 2019 32
- T.S. Lepeshkova.* Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg 46

• Reviews

- V.E. Mukhin, L.L. Pankratyeva, M.N. Yartcev, N.N. Volodin.* Developmental adaptations of neonatal neutrophils 55
- A.V. Emelyanov, G.R. Sergeeva, E.V. Leshenkova.* Modern H₁-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: focus on bilastine 66

• For practitioners

- E.A. Bliznetz, E.A. Viktorova, E.A. Vishneva, E.M. Dzhobava, N.I. Ilyina, N.B. Kuzmenko, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, I.A. Manto, L.S. Namazova-Baranova, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, A.V. Polyakov, L.R. Selimzianova, A. Yu. Shcherbina.* Hereditary angioedema. Clinical guidelines 77

• Case reports

- V.A. Revyakina, I.A. Larkova, E.D. Kuvshinova, V.A. Mukhortykh, K.S. Melnikova.* Case report of the dupilumab applying in atopic dermatitis child 115
- N.G. Astafyeva, E.N. Udovichenko.* Patient with polymorbid pathology. Possibilities of therapy with monoclonal antibodies 123
- I.A. Manto, E.A. Latysheva, D.O. Timoshenko, T.V. Latysheva.* Challenges of differential diagnosis of mediators-induced and bradykinin-induced angioedema shown by a clinical case series 131
- O.P. Ukhanova, D.V. Karamishev, K.A. Ryabova, F.M. Khanova.* Possibilities of a unified approach to the treatment of IgE-associated respiratory diseases. Clinical Experience exchange 138

• Obituary

- Vera Nikolaevna Fedoseeva: in memory of outstanding scientist, teacher, person 149

• Chronicle

- Congresses, conferences, forums 151

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1446>

Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России

© И.А. Манто¹, Е.А. Латышева^{1,2}, Е.А. Близнач³, Д.О. Тимошенко², Л.В. Алешина⁴, Ю.А. Бочерова⁵, Э.Р. Гильванова^{6,7,8}, Г.А. Каменева⁹, М.А. Платонова¹⁰, В.А. Федорова¹¹, А.В. Поляков³, Т.В. Латышева^{1,12}

- ¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁵ Тамбовская областная клиническая больница имени В.Д. Бабенко, Тамбов, Российская Федерация
- ⁶ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
- ⁷ Башкирский государственный университет, Уфа, Российская Федерация
- ⁸ Городская больница № 2, Стерлитамак, Российская Федерация
- ⁹ Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Российская Федерация
- ¹⁰ ООО «Лаборатория МедЛаб», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹¹ Тульская областная клиническая больница, Тула, Российская Федерация
- ¹² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. В 2018 году выделена новая форма наследственного ангиоотёка без дефицита C1-ингибитора — наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена. В мировой научной литературе описано небольшое число пациентов с этой формой заболевания, в связи с чем проведение новых исследований актуально.

ЦЕЛЬ — выявить характерные социодемографические и клинические особенности пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена; оценить эффективность терапии; провести сравнительный анализ с группой пациентов с наследственным ангиоотёком I/II типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В ретроспективное исследование включено 14 пациентов (1 мужчина и 13 женщин, средний возраст $51,64 \pm 13,55$ года) с наследственным ангиоотёком с мутацией с.988A>G в гене плазминогена (р.Lys330Glu;K330E). Группу сравнения составили 194 пациента с наследственным ангиоотёком I/II типа (56 мужчин и 138 женщин, средний возраст $37,03 \pm 16,23$ года).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст дебюта заболевания у пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена — $25,07 \pm 10,46$ года, что значительно выше, чем у пациентов с наследственным ангиоотёком I/II типов — $11,58 \pm 8,92$ года ($p < 0,001$). Периферические отёки зафиксированы у 21,4% пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена, абдоминальные атаки — у 28,6%, что реже, чем у пациентов с наследственным ангиоотёком I/II типов (периферические отёки — 97,4%, $p < 0,001$; абдоминальные атаки — 86,6%, $p < 0,001$). Отёки области лица и шеи были у всех пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена (100%), в группе наследственного ангиоотёка I/II типов — у 72,2% ($p = 0,023$). У 85,7% пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена были отёки языка. Уменьшение интенсивности и длительности 28 из 29 атак в среднем на 71,4% отметили 4/5 пациентов, применявших икатибант (Фиразир); 3/4 пациентов на фоне терапии транексамовой кислотой отметили снижение частоты атак.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дебют в зрелом возрасте, преобладание в клинической картине отёков лица и языка — характерные особенности течения наследственного ангиоотёка с мутацией в гене плазминогена. Продемонстрирована эффективность транексамовой кислоты и икатибанта у наблюдаемой когорты пациентов.

Ключевые слова: ангиоотёк; наследственный ангиоотёк; НАО; C1-ингибитор; плазминоген

Для цитирования: Манто И.А., Латышева Т.В., Близнец Е.А., Тимошенко Д.О., Алешина Л.В., Бочерова Ю.А., Гильванова Э.Р., Каменева Г.А., Платонова М.А., Федорова В.А., Поляков А.В., Латышева Е.А. Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 5–19. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1446>

Hereditary Angioedema with a mutation in the plasminogen gene: a retrospective study of a cohort of 14 patients from Russia

© I.A. Manto¹, E.A. Latysheva^{1,2}, E.A. Bliznetz³, D.O. Timoshenko², L.V. Aleshina⁴, Yu.A. Bocherova⁵, E.R. Gilvanova^{6,7,8}, G.A. Kameneva⁹, M.A. Platonova¹⁰, V.A. Fedorova¹¹, A.V. Polyakov³, T.V. Latysheva^{1,12}

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

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

³ Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁵ Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, Tambov, Russian Federation

⁶ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁷ Bashkiria State University, Ufa, Russian Federation

⁸ State Medical Institution of the Republic of Bashkortostan City Hospital 2, Sterlitamak, Russian Federation

⁹ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

¹⁰ Laboratory MedLab, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

¹² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In 2018, a new form of hereditary angioedema without C1-inhibitor deficiency — hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene — was identified. The world scientific literature describes a small number of patients with this form of the disease and, therefore, new research is relevant.

AIMS: To identify the sociodemographic and clinical features of patients with hereditary angioedema with plasminogen gene mutation; to evaluate the treatment efficacy; to conduct a comparative analysis in a group of patients with hereditary angioedema type I/II.

MATERIAL AND METHODS: 14 patients (1 male and 13 females, mean age 51.64 ± 13.55 years) with hereditary angioedema with c.988A>G mutation in the plasminogen gene (p.Lys330Glu; K330E) were enrolled in a retrospective study. The comparison group included 194 patients with hereditary angioedema type I/II (56 males and 138 females, mean age 37.03 ± 16.23 years).

RESULTS: The average age at disease onset in patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene is 25.07 ± 10.46 years, which is significantly higher than in patients with hereditary angioedema type I/II — 11.58 ± 8.92 years ($p < 0.001$). Peripheral angioedema was reported in 21.4% of patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene, abdominal attacks in 28.6%, which is less common than in patients with hereditary angioedema type I/II (peripheral edema 97.4%, $p < 0.001$; abdominal attacks 86.6%, $p < 0.001$). Face and neck angioedema was observed in all patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene (100%) and in 72.2% of patients in the group of hereditary angioedema type I/II ($p = 0.023$). 85.7% of patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene had edema of the tongue. A decrease in the severity and duration of 28 out of 29 attacks by an average of 71.4% was reported by 4/5 of patients who used icatibant (Firazyr); 3/4 of patients reported a decrease in the frequency of attacks during treatment with tranexamic acid.

CONCLUSIONS: The disease's manifestation in adulthood, the predominance of face and tongue angioedema are common features of hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. The efficacy of tranexamic acid and icatibant was demonstrated in the observed cohort of patients.

Keywords: angioedema; hereditary angioedema; HAE; C1-inhibitor; plasminogen

For citation: Manto IA, Latysheva EA, Bliznetz EA, Timoshenko DO, Aleshina LV, Bocherova YuA, Gilvanova ER, Kameneva GA, Platonova MA, Fedorova VA, Polyakov AV, Latysheva TV. Hereditary Angioedema with a mutation in the plasminogen gene: a retrospective study of a cohort of 14 patients from Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):5–19. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1446>

Статья поступила 13.04.2021
Received: 13.04.2021

Принята к печати 18.05.2021
Accepted: 18.05.2021

Опубликована 27.05.2021
Published: 27.05.2021

Список сокращений:

АО — ангиоотёк
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
НАО — наследственный ангиоотёк
НАО-FXII — НАО вследствие мутации в гене XII фактора свёртывания крови
НАО-KNG1 — НАО вследствие мутации в гене кининогена 1
НАО-PLG — НАО вследствие мутации в гене плазминогена

сГКС — глюкокортикостероиды для системного применения
ТК — транексамовая кислота
C1-ИНГ — C1-ингибитор
SERPING1 (Serpins Family G Member 1) — серпин альфа-1
UNK-НАО — НАО вследствие неизвестной мутации

Обоснование

Наследственный ангиоотёк (НАО) — орфанное, генетически детерминированное, потенциально жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется рецидивирующими отёками кожи и слизистых/подслизистых оболочек. Ключевую роль в развитии ангиоотёков (АО) при НАО играет медиатор брадикинин. Именно поэтому эти АО нечувствительны к стандартной терапии, применяемой для лечения пациентов с АО, вызванными медиаторами тучных клеток (системные глюкокортикостероиды; антигистаминные препараты; адреналин), и требуют другой, патогенетически обоснованной терапии [1, 2].

Впервые НАО были описаны в 1888 г. канадским врачом Уильямом Ослером (William Osler) как заболевание, характеризующее повторяющимися АО у пациентов с отягощённым семейным анамнезом. В 1963 г. была установлена роль дефицита ингибитора C1-эстеразы в патогенезе заболевания. Спустя несколько лет был выделен НАО II типа, ассоциированный с функциональной недостаточностью C1-ингибитора, а в 1986 г. выявлена мутация в гене *SERPING1*, ассоциированная с дефицитом C1-ингибитора и развитием

НАО [3]. В 2000 г. впервые был описан новый тип НАО — без дефицита C1-ингибитора, который изначально был назван НАО III типа, и за 20 лет в пяти генах были идентифицированы причинно-значимые для развития этого типа НАО мутации (табл. 1).

Данные открытия послужили причиной пересмотра классификации НАО. В настоящее время выделяют НАО с дефицитом (НАО I и II типов) и без дефицита C1-ингибитора (рис. 1).

Одним из наиболее частых генетических типов НАО без дефицита C1-ингибитора является НАО-PLG, открытый в 2018 г. К развитию НАО-PLG приводит миссенс-мутация с.988A>G в гене *PLG*, в результате которой происходит аминокислотная замена в структуре белка плазминогена [7]. Наследование НАО-PLG, как и других форм НАО, происходит по аутосомно-доминантному типу [11].

Распространённость НАО-PLG неизвестна. На сегодняшний день описано несколько серий клинических случаев: суммарно это 146 пациентов, принадлежащих к 33 семьям из стран Европы (Германии [7, 12–14], Франции [15], Греции, Болгарии, Испании [16]), Японии [17], Америки [18]. Точный патогенез НАО-PLG также неизвестен:

Таблица 1. Причинно-значимые мутации для наследственного ангиоотёка без дефицита C1-ингибитора

Table 1. Causal mutations for hereditary angioedema without C1-inhibitor deficiency

Ген	Мутация	Год открытия	Кем открыта
<i>F12</i>	с.983C>A с.983C>G	2006	Dewald, Bork [4]
<i>F12</i>	с.971_1018+24del72	2011	Bork и соавт. [5]
<i>F12</i>	с.892_902dup	2013	Kiss и соавт. [6]
<i>PLG</i>	с.988A>G	2018	Bork и соавт. [7]
<i>ANGPT1</i>	с.807G>T	2018	Bafunno и соавт. [8]
<i>KNG1</i>	с.1136T>A	2019	Bork и соавт. [9]
<i>MYOF</i>	с.651G>T	2020	Ariano и соавт. [10]

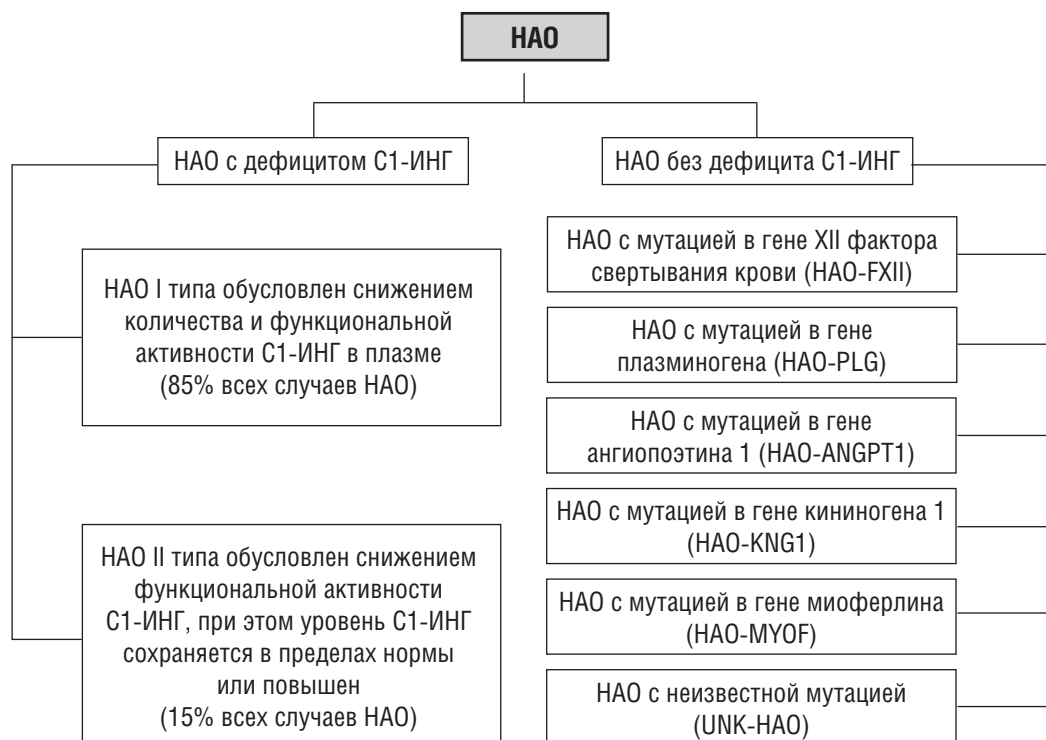


Рис. 1. Современная классификация наследственных ангиоотёков [1, 11].

Fig. 1. Current classification of hereditary angioedema.

Примечание. HAO — наследственные ангиоотёки; C1-ИНГ — C1-ингибитор.

Note. HAO — hereditary angioedema; C1-ИНГ — C1-inhibitor.

предполагают, что, как и для HAO с дефицитом C1-ингибитора (ввиду схожести особенностей течения заболевания и подходов к лечению), ключевым медиатором является брадикинин [19].

Рецидивирующие АО различной локализации, нечувствительные к назначению антигистаминных препаратов и системных глюкокортикостероидов (сГКС), — это основной симптом для всех форм HAO. Особенности течения HAO без дефицита C1-ингибитора, в том числе HAO-PLG, изучены недостаточно, но имеющиеся описания клинических случаев дают основание полагать, что особенности течения существуют не только для группы в целом, но и для отдельных генетических типов в частности [11].

Своевременная постановка диагноза HAO позволяет подобрать пациенту адекватную терапию. Однако даже для хорошо изученной формы HAO с дефицитом C1-ингибитора (HAO I и II типов) задержка в постановке диагноза в разных странах у большого числа пациентов составляет более 10 лет [20–23]. Диагностика HAO-PLG представляет собой ещё более сложную клиническую задачу, что обусловлено не только отсутствием объективных биохимических признаков, но и малым числом описаний особенностей клинического течения и ведения таких пациентов.

Цель — выявление характерных социодемографических и клинических особенностей пациентов с HAO-PLG; оценка эффективности препаратов для купирования АО, препаратов для долгосрочной профилактики у этой группы пациентов; проведение сравнительного анализа по аналогичным параметрам у пациентов с HAO с дефицитом C1-ингибитора (I и II типы).

Материал и методы

Дизайн исследования

Выполнено наблюдательное ретроспективное выборочное одноцентровое исследование, включающее описательный и аналитический выборочный этапы.

Критерии соответствия

В исследование включено 14 пациентов из 10 семей с HAO-PLG. Критериями включения в исследование были наличие выявленной миссенс-мутации с.988A>G (p.Lys330Glu;K330E) в гене *PLG*, а также клинических симптомов HAO (рецидивирующие АО различной локализации и/или абдоминальные атаки) на момент проведения исследования.

Группу сравнения составили 194 пациента с диагнозом HAO с дефицитом C1-ингибитора из 124 неродственных семей. Критериями включения были

установленный диагноз НАО I или II типа в соответствии с критериями WAO/EAACI [2, 24]; наличие клинических симптомов НАО (рецидивирующие АО различной локализации и/или абдоминальные атаки) на момент проведения исследования.

Критерием исключения для обеих групп пациентов являлось отсутствие симптомов НАО (в исследовании не были включены 2 пациента с мутацией в гене плазминогена без клинических проявлений заболевания).

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства» России (далее ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА) и является результатом многолетней совместной работы Института иммунологии, Медико-генетического научного центра и врачей-иммунологов лечебных учреждений разных регионов РФ по диагностике и лечению наследственных и идиопатических АО.

Продолжительность исследования

Сбор и обработка медицинских данных проводилась с октября по декабрь 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Выборка пациентов с НАО-PLG была сформирована из когорты 1319 пациентов из 931 семьи, направленных с подозрением на НАО в Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова из ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА и других лечебных учреждений Москвы, а также других регионов РФ (Санкт-Петербург; Архангельская, Саратовская, Тамбовская, Тульская области; Республика Башкортостан) в период с 2009 по 2020 г. для прохождения молекулярно-генетического тестирования на наличие мутаций во всех экзонах гена *SERPING1*, а также патогенных вариантов с.988A>G (p.Lys330Glu;K330E) гена *PLG* и с.983C>A (p.Thr328Lys) и с.983C>G (p.Thr328Arg) гена *F12*.

Группа сравнения была сформирована из пациентов с НАО I и II типов, наблюдающихся в клинике ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА.

Медицинского вмешательства не проводилось, так как дизайн исследования предусматривал только ретроспективный сбор данных, в том числе по эффективности лечения.

Основной исход исследования

В ходе ретроспективного исследования были получены важные для практического здравоохранения данные о клинических и социодемографических особенностях НАО-PLG (пол, средний возраст, средний возраст дебюта заболевания, средний возраст постановки диагноза, задержка в постановке диагноза, наличие отягощенного семейного анамнеза, наличие в анамнезе трахеосто-

мии, хирургического вмешательства, смерти родственника вследствие АО). Была охарактеризована клиническая картина заболевания у пациентов данной выборки путём анализа частоты встречаемости клинических симптомов (периферические отёки, абдоминальные атаки, отёки области лица и шеи, отёки языка, отёки гортани, маргинальная эритема); проанализирована частота встречаемости вышеуказанных симптомов в качестве стартового симптома. Оценена эффективность транексамовой кислоты в качестве опции для долгосрочной профилактики АО и икатибанта в качестве опции для купирования АО у пациентов с НАО-PLG. Произведён сравнительный анализ выборок пациентов с НАО-PLG и НАО I и II типов.

Анализ в подгруппах

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были разделены на две группы. В первую группу было включено 14 пациентов с НАО-PLG из 10 неродственных семей, во вторую (группу сравнения) — 194 пациента из 124 неродственных семей с НАО I и II типов. Сравнительный анализ между двумя группами пациентов проводился по социодемографическим и клиническим параметрам, таким как пол, средний возраст, средний возраст дебюта заболевания, средний возраст постановки диагноза, задержка в постановке диагноза, наличие отягощенного семейного анамнеза, наличие в анамнезе трахеостомии, хирургического вмешательства, смерти родственника вследствие АО, частота встречаемости клинических симптомов (периферические отёки, абдоминальные атаки, отёки области лица и шеи, отёки гортани). Сравнительный анализ частоты встречаемости отёков языка, отёков различной локализации в качестве стартового симптома не был осуществлен в связи с отсутствием данной информации в медицинской документации пациентов из группы сравнения. Эффективность терапии в двух группах не сравнивалась в связи с тем, что на момент проведения исследования имелись данные об эффективности терапии только у небольшого числа пациентов исследуемой группы, в связи с чем сравнительный анализ не являлся репрезентативным.

Методы регистрации исходов

Данные об особенностях клинического проявления заболевания, социодемографических характеристиках и эффективности терапии в исследуемой выборке пациентов были получены путём анализа медицинской документации пациентов и базы данных ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА. В том случае, если данные о пациенте были собраны более чем 2 года назад или были собраны не полностью, врач-исследователь актуализировал информацию в соответствии с разработанной нами анкетой-

опросником (Приложение). Полученные данные структурированы в таблицу MS Excel (США).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА», протокол № 9 от 17.09.2020.

Статистический анализ

В ходе исследования выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных с помощью программного обеспечения для статистической обработки, включая IBM SPSS Statistics (США), MS Excel (США). Для осуществления дескриптивного статистического анализа использовали такие параметры, как среднее арифметическое и стандартное отклонение выборки. Анализ количественных данных производили с помощью U-критерия Манна–Уитни, анализ качественных данных — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Поскольку на сегодняшний день НАО-PLG представляет собой орфанное малоизученное заболевание с неизвестной степенью распространённости, невозможно было произвести предварительный расчёт выборки. Расчёт выборки для НАО I/II типов не производился по тем же причинам.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследуемой выборке пациентов с НАО-PLG ($n=14$) женщин было 13 (92,9%), мужчин — 1 (7,1%); средний возраст составил $51,64 \pm 13,55$ (29–71) года. Средний возраст дебюта заболевания для пациентов с НАО-PLG — $25,07 \pm 10,46$ (12–45) года, средний возраст постановки диагноза — $51,14 \pm 14,04$ года, задержка в постановке диагноза — $25,36 \pm 16,80$ года.

Основные результаты исследования

Все пациенты (100%) имели в анамнезе хотя бы один эпизод отёка лица и шеи, у 12 пациентов (85,7%) отмечались отёки языка, у 11 (78,6%) — отёки гортани. В анамнезе 2 (14,3%) пациентов присутствовали исключительно АО области лица, шеи и языка. Абдоминальные атаки присутствовали в анамнезе 4 (28,6%) пациентов, периферические отёки — у 3 (21,4%), маргинальная эритема — только у 1 (7,1%).

Отёк области лица и шеи явился стартовым синдромом для 11/14 (78,6%) описанных пациентов. По одному (7,1%) случаю дебют заболевания был связан с абдоминальной атакой и отёком гортани соответственно. Эпизод наблюдаемых одновременно абдоминальной атаки и периферического отёка был стартовым синдромом также у 1 (7,1%) пациента.

Для всех пациентов из выборки с НАО-PLG характерен отягощённый семейный анамнез (100%),

смерть родственника присутствовала в анамнезе 6 (42,9%) пациентов из 4 (40%) семей. Хирургическому вмешательству вследствие абдоминальной атаки подверглись 2 (14,3%) пациента, 1 (7,1%) была выполнена трахеостомия в связи с неэффективностью терапии при отёке языка.

Мы провели оценку эффективности проводимой терапии в группе НАО-PLG: 6 (42,9%) пациентов из исследуемой когорты не нуждались в приёме препаратов для долгосрочной профилактики ввиду низкой частоты АО (1–6 эпизодов в год); 8 (57,1%) были расценены врачами-исследователями как пациенты, нуждающиеся в долгосрочной профилактике (частота АО более 1 раза в месяц), однако в настоящее время только четверо из них получают терапию — транексамовую кислоту (ТК) в дозировке от 1 до 3 г/сут на протяжении 6–24 мес. Трое (75%) из 4 пациентов указали на снижение частоты АО на фоне терапии, 1 (25%) не отметил подобных изменений. В среднем частота АО у пациентов, принимающих ТК, сократилась на 72,6%: средняя частота атак до приёма ТК составляла 26,5 в год, на фоне приёма ТК — 7,25 в год.

Икатибант для купирования АО использовали 5/14 (35,7%) пациентов, введение препарата проведено в общей сложности при 29 атаках, при этом 4/5 (80%) пациентов отметили уменьшение продолжительности АО (при использовании при 28 атаках из 29), 1 (20%) пациентка сообщила о неэффективности препарата при купировании одной атаки. В среднем длительность атак у пациентов, применявших этот препарат, сократилась на 71,4%. Средняя продолжительность атак без использования икатибанта составила 42 ч, с использованием — 12 ч. Ни один из описанных нами пациентов не применял ингибитор С1-эстеразы или свежемороженную плазму для купирования АО.

Помимо описания группы пациентов с НАО-PLG, мы также провели сравнительный анализ двух групп пациентов — НАО с дефицитом С1-ингибитора ($n=194$) и НАО-PLG (табл. 2, рис. 2).

Как видно из табл. 2, для пациентов с НАО-PLG характерны более поздний дебют заболевания ($p < 0,001$), а также возраст постановки диагноза ($p < 0,001$), что отражается и в статистически значимой разнице возраста обеих популяций больных ($p=0,02$). Несмотря на то, что средняя задержка постановки диагноза для НАО I и II типов составила $17,54 \pm 13,29$, а для НАО-PLG — $25,36 \pm 16,80$ года, разница оказалась статистически незначимой ($p=0,089$). Каждый четвёртый пациент с НАО I и II типов не имел семейного анамнеза, в то время как для пациентов с НАО-PLG семейный анамнез присутствовал во всех случаях ($p=0,023$). В группе НАО-PLG также значительно чаще встречались случаи смерти родственника от АО.

Таблица 2. Сравнительный анализ клинических и социодемографических характеристик пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора и НАО-PLG**Table 2. Comparative analysis of clinical and socio-demographic characteristics of patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency and HAE-PLG**

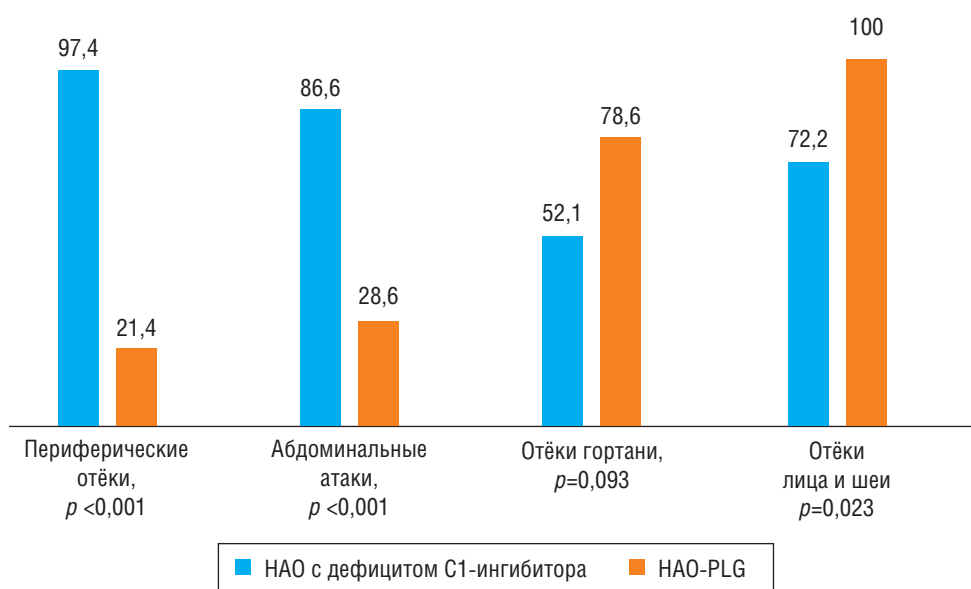
Параметры	НАО с дефицитом С1-ингибитора, n=194	НАО-PLG, n=14	p
Средний возраст, лет	37,03±16,23	51,64±13,55	0,02
Пол женский/мужской (%)	138/56 (71,1/28,9)	13/1 (92,9/7,1)	0,118
Средний возраст дебюта, лет	11,58±8,92	25,07±10,46	<0,001
Средний возраст постановки диагноза, лет	29,20±15,11	51,14±14,04	<0,001
Задержка в постановке диагноза, лет	17,54±13,29	25,36±16,80	0,089
Семейный анамнез, количество пациентов (%)	141 (72,7)	14 (100)	0,023
Хирургическое вмешательство, количество пациентов (%)	39 (20,1)	2 (14,3)	1
Трахеостомия или интубация, количество пациентов (%)	9 (4,6)	1 (7,1)	0,5
Смерть родственника вследствие ангиоотёка, количество пациентов (%)	42 (21,7)	6 (42,9)	0,023

Проведённый сравнительный анализ характерных локализаций АО у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора и с НАО-PLG (см. рис. 2) продемонстрировал, что периферические АО и абдоминальные атаки значительно чаще встречаются в анамнезе пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора ($p < 0,001$ для обоих показателей). АО лица и шеи более характерны для пациентов с НАО-PLG ($p=0,023$). Несмотря на то, что отёки гортани более характерны для НАО-PLG (см.

рис. 2), данная разница оказалась статистически незначимой ($p=0,093$).

Дополнительные результаты исследования

Двое (14,3%) из 14 пациентов с НАО-PLG на момент постановки диагноза получали базисную гипотензивную терапию препаратами, способными усилить проявления НАО: первая пациентка получала антагонист рецепторов ангиотензина II, вторая — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

**Рис. 2.** Сравнительный анализ локализации ангиоотёков у пациентов с наследственными ангиоотёками с дефицитом С1-ингибитора ($n=194$) и НАО-PLG ($n=14$), %.**Fig. 2.** Comparative analysis of angioedema localization in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency ($n=194$) and HAE-PLG ($n=14$), %.

(иАПФ). На фоне терапии этими препаратами отмечались практически непрерывно рецидивирующие АО различной локализации (периферические АО; АО языка, лица; абдоминальные атаки). После того, как данные препараты были заменены, обе пациентки отметили снижение частоты АО, однако полной ремиссии заболевания достигнуто не было (АО сохранялись до 1 раза в месяц у первой пациентки и до 3 раз в месяц — у второй). Кроме того, ещё одна пациентка отмечала связь появления АО лица после использования иАПФ, используемого для снижения артериального давления «по требованию». Одна из пациенток имела опыт использования эстрогенсодержащего препарата в анамнезе (в составе комбинированного орального контрацептива), на фоне чего не отмечала увеличения частоты и/или тяжести АО.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не регистрировались, так как дизайн исследования предусматривал только ретроспективный анализ данных.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В результате проведённого исследования мы выявили, что для пациентов с НАО-PLG характерен более поздний возраст дебюта заболевания, чем для пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. В клинической картине заболевания у пациентов с НАО-PLG преобладают АО лица и языка. Абдоминальные атаки и периферические отёки менее характерны, чем для пациентов с НАО I и II типов. Транексамовая кислота и икатибант эффективны в лечении пациентов с НАО-PLG.

Обсуждение основного результата исследования

В связи с тем, что в настоящее время данные о редких формах НАО весьма немногочисленны, описание этих групп больных представляет собой большой научный интерес. Мы выявили, что в исследуемой когорте больных с НАО-PLG преобладают пациенты женского пола (в соотношении 13:1), что соответствует данным ранее проведённых исследований данного типа НАО [7, 12, 15, 17]. Такое выраженное превалирование пациенток женского пола, несмотря на аутосомно-доминантный тип наследования, описано также при НАО-FXII и, вероятно, объясняется более низкой пенетрантностью у мужчин, чем у женщин [25]. Для НАО-FXII наличие пенетрантности, зависящей от пола, объясняется характерным триггерным активирующим действием эстрогенов при возникновении отёка [26, 27]. Однако у пациенток с НАО-PLG, в отличие от других типов НАО без дефицита С1-ингибитора, влияние эстрогенов представляется менее очевид-

ным. Одна пациентка из описанной нами когорты на фоне приёма эстрогенсодержащего контрацептива не отмечала увеличения частоты АО. Ни у одной из описанных нами пациенток не была отмечена связь развития АО с пубертатным периодом, беременностью и периодом лактации. Согласно данным зарубежных коллег, эстрогенсодержащие препараты явились триггером для развития АО только у небольшого количества пациенток с НАО-PLG, принимавших их, — у 22,6%. В остальных случаях (77,4% пациенток) приём таких препаратов никак не повлиял на течение заболевания [7]. В то же время у большинства пациенток с НАО с дефицитом С1-ингибитора приём препаратов, содержащих эстроген, значительно ухудшал течение болезни (у 60% пациенток в исследовании К. Bork и соавт. [28], у 67,4% — в исследовании С. Saule и соавт. [29], у 80% — в исследовании L. Bouillet и соавт. [30]). Для большинства пациенток с НАО-FXII препараты, содержащие эстроген, также считаются одним из ключевых триггерных факторов. Так, в исследовании К. Bork и соавт. [31] было показано, что 90,7% пациенток с НАО с мутацией в гене *F12*, принимавших оральные контрацептивы, содержащие эстроген, имели рецидивирующие АО. У 78,6% пациенток, прекративших приём препаратов, АО больше не рецидивировали [31]. Указанное различие является одной из отличительных черт подтипа НАО-PLG, в связи с чем отсутствие АО на фоне приёма оральных контрацептивов, содержащих эстроген, не должно останавливать врача в диагностическом поиске НАО у пациента с рецидивирующими АО. Однако, учитывая малую выборку больных и небольшое количество наблюдений для формирования окончательных выводов, у пациентов с НАО-PLG следует избегать использования эстрогенсодержащих препаратов.

Известно, что иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II являются специфическими триггерами для НАО с дефицитом С1-ингибитора и НАО-FXII [2, 25]. На фоне приёма данных групп препаратов возрастает риск развития АО, в том числе жизнеугрожающей локализации. У 3 пациентов исследуемой нами когорты приём препаратов групп иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II также оказывал значительное влияние на течение НАО. Роль указанных препаратов в возникновении АО у пациентов с НАО-PLG ранее была также описана в зарубежной литературе [7, 12, 13, 15–17]. Эти данные должны быть учтены при назначении антигипертензивной терапии пациентам с НАО-PLG, равно как и пациентам с другими формами НАО. Пациенты, имеющие клиническую картину АО на фоне приёма препаратов этих групп, нуждаются в обследовании с целью исключения НАО, в том числе без дефицита С1-ингибитора.

Наиболее характерной локализацией АО в нашей выборке пациентов с НАО-PLG стали область лица и шеи (100% пациентов), язык (85,7%), гортань (78,6%). Несмотря на то, что абдоминальные атаки присутствовали в анамнезе небольшого числа пациентов (28,6%), они могли, как и в случае НАО с дефицитом С1-ингибитора, являться причиной необоснованного хирургического вмешательства у 14,3% больных, что говорит о том, что абдоминальные атаки при НАО-PLG также очень болезненны и клинически могут напоминать «синдром острого живота». Полученные данные о локализации АО сопоставимы с данными зарубежной литературы, которые также показали преобладание отёков лица, языка и гортани над абдоминальными атаками и периферическими отёками в клинической картине НАО-PLG [7, 15]. В исследовании К. Вогк и соавт. [7] 18,33% пациентов имели в анамнезе только отёки языка. Пациентка, описанная D. Vodian и соавт. [18], также страдала исключительно отёками этой локализации. В нашей когорте не было пациентов с изолированными АО языка, однако 14,3% из них имели исключительно АО области лица, шеи и языка.

АО при НАО-PLG, так же как и при НАО с дефицитом С1-ингибитора, могут быть летальными. У 42,9% пациентов в описанной нами когорте анамнез был отягощён смертью родственника вследствие АО; сопоставимые данные были описаны в зарубежных исследованиях [7, 12, 15, 17]. Одной (7,1%) пациентке из исследуемой нами когорты была выполнена трахеостомия вследствие АО языка. Данных о частоте проведения этой манипуляции среди пациентов с НАО-PLG в зарубежной литературе не представлено, однако в исследовании К. Вогк и соавт. [7] были описаны два случая смерти вследствие асфиксии на фоне отёка языка.

Наличие семейного анамнеза было характерно для всех описанных нами пациентов с НАО-PLG. Поскольку для подтипа НАО-PLG нет специфического биохимического признака, то диагноз можно предположить только при наличии отягощённого семейного анамнеза. Изолированные случаи, в свою очередь, могли быть пропущены врачами с большей вероятностью, чем при НАО с дефицитом С1-ингибитора, когда есть дополнительный биохимический критерий [26].

Для наших пациентов с НАО-PLG характерен поздний дебют заболевания — не ранее второй декады жизни, что также согласуется с данными зарубежных коллег [7, 12, 15, 17]. В исследуемой группе отёк области лица наиболее часто (78,6%) выступал в качестве стартового симптома. Учитывая, что данный клинический параметр не оценивался у ранее описанных групп пациентов с НАО-PLG, полученные нами данные имеют большое значение в фенотипической характеристике данного подтипа НАО.

Задержка в постановке диагноза у пациентов с НАО-PLG составила в среднем $25,36 \pm 16,80$ года. Срок задержки в постановке диагноза ранее рассматривался только в одном исследовании, проведённом на когорте больных во Франции, его медиана составила 24,00 года, что согласуется с полученными нами данными [15]. Значительный срок задержки в постановке диагноза у пациентов с НАО-PLG, даже при наличии у них отягощённого семейного анамнеза, во многом объясняется тем, что данный подтип НАО был выделен только в 2018 г., когда была описана причинно-значимая мутация в гене плазминогена.

Терапия НАО основана на трёх основных направлениях — купировании отёков, краткосрочной и долгосрочной профилактике [1, 2]. На сегодняшний день накоплено недостаточно данных о ведении пациентов с НАО-PLG. Проведению больших рандомизированных клинических исследований препятствует малое количество пациентов с НАО-PLG, тем не менее риск возникновения потенциально фатальных АО обуславливает острую необходимость поиска патогенетической терапии с формированием доказательной базы. На сегодняшний день патогенез НАО-PLG до конца неясен, однако считается, что ключевым медиатором (как и для НАО I и II типов) является брадикинин, в связи с чем особый интерес вызывает изучение действия препаратов, доказавших свою эффективность при НАО с дефицитом С1-ингибитора.

В России для купирования АО у пациентов с НАО доступны два специализированных препарата — икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека. Икатибант представляет собой синтетический пептид, состоящий из 10 аминокислот и являющийся селективным конкурентным антагонистом рецепторов брадикинина 2-го типа. Препарат производится в виде шприца, готового к использованию, содержащего 3 мл (30 мг) раствора для подкожного введения, что делает самостоятельное применения препарата пациентами легко выполнимым, минимизируя время, затрачиваемое на оказание экстренной помощи. Препарат показал высокую эффективность и безопасность при применении у пациентов с НАО I и II типов не только в масштабных многоцентровых исследованиях, но и в многолетней клинической практике, и рекомендован к применению как в России, так и во всем мире [1, 2].

Пациенты исследуемой группы больных использовали оригинальный препарат икатибант (Фиразир)¹, так как на момент проведения исследо-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фиразир®. Режим доступа: <https://apteka.hk/instrukciya/firazyg.pdf>. Дата обращения: 15.02.2021.

вания дженерики препарата не были зарегистрированы. Препарат был применён для лечения 29 атак у 5 пациентов, в 28 случаях отмечалось сокращение продолжительности АО (1 пациентка не отметила эффекта от терапии для лечения 1 атаки). В зарубежной литературе опубликованы результаты лишь одного ретроспективного наблюдательного исследования, проведённого К. Вогк и соавт. [14], с анализом эффективности терапии у 111 пациентов с НАО-PLG. Применение икатибанта показало эффективность у 11 из 13 пациентов. Уменьшение продолжительности симптомов АО на 88% при введении препарата отмечалось при оценке 201 атаки с введением икатибанта и 149 предшествующих без лечения у 13 больных. Средняя продолжительность отёка без лечения составила $44,7 \pm 28,6$ ч, при использовании препарата — $4,3 \pm 2,6$ ч. Учитывая положительный опыт применения икатибанта у пациентов с НАО-PLG зарубежными коллегами [14], а также выраженный эффект при его использовании у 80% пациентов нашей когорты, назначение препарата в качестве препарата для купирования АО является предпочтительным.

Ни один из описанных нами пациентов не применял ингибитор С1-эстеразы в качестве препарата для купирования отёка, но в зарубежной литературе имеются данные о его эффективности, однако процент эффективности и скорость разрешения отёка оказалась ниже, чем при использовании икатибанта. В исследовании К. Вогк и соавт. [14] ингибитор С1-эстеразы человека показал эффективность у 7 из 12 пациентов. Длительность 74 отёков у 12 пациентов сравнивалась с длительностью 129 отёков этих же пациентов без лечения и оказалась на 44% меньше (средняя продолжительность отёков без лечения — $48,2 \pm 32,5$ ч, при использовании ингибитора С1-эстеразы человека — $31,5 \pm 18,6$ ч) [14]. На сегодняшний день также имеются данные, подтверждающие эффективность икатибанта и ингибитора С1-эстеразы для всей группы пациентов с НАО без дефицита С1-ингибитора [32, 33].

Несмотря на то, что для АО, вызванных брадикинином, нехарактерен эффект от сГКС, пациенты с НАО-PLG иногда отмечают положительный эффект от данного вида терапии. Так, в исследовании К. Вогк и соавт. [14] сГКС показали высокую эффективность у 8 из 35 пациентов при использовании во время 61 атаки из 268, низкую эффективность — у 7 из 36 пациентов во время 82/268 атак, были неэффективны у 26 из 36 пациентов при использовании во время 125/268 атак. Антигистаминные препараты были неэффективны у 5 из 5 пациентов во время 37/37 атак. сГКС и антигистаминные в комбинации показали высокую эффективность у 4 из 23 пациентов во время 13/309 атак, низкую эффективность — у 7 из 23 пациентов во время 150/309 атак, и были неэффективны у 17 из 23 па-

циентов во время 146/309 атак. Свежезамороженная плазма применялась для купирования отёков у двух пациентов и в обоих случаях не повлияла на прогрессирование АО [14]. Эти данные следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики АО.

Среди описанных нами пациентов, получающих в качестве препарата долгосрочной профилактики ТК, 75% отметили снижение частоты АО в среднем на 72,6%. У большинства описанных зарубежными авторами пациентов, принимающих ТК, частота АО также сократилась, у некоторых пациентов течение болезни приобрело бессимптомный характер [7, 14, 17, 34]. В исследовании, проведённом К. Вогк и соавт. [14], также было показано снижение частоты атак у пациентов, получающих ТК (у 3 пациентов частота атак сократилась в среднем на 93,9%). Учитывая полученные нами данные, а также данные зарубежных коллег, ТК эффективна при НАО-PLG, так же как и при других формах НАО без дефицита С1-ингибитора.

В настоящее время мы не имеем собственного опыта использования даназола в качестве долгосрочной профилактики НАО-PLG. Опыт зарубежных коллег пока очень ограничен, но, учитывая имеющиеся данные (у 3 пациентов в исследовании К. Вогк и соавт. [14], получающих даназол, частота атак сократилась в среднем на 83,3%), применение даназола также может быть эффективным. Мы также не имеем собственного опыта назначения прогестинов пациенткам с НАО-PLG. Согласно данным, полученным в исследовании К. Вогк и соавт. [14], в группе пациенток, принимавших прогестины в качестве средства долгосрочной профилактики, частота атак сократилась в среднем на 46%, при этом прогестины были очень эффективны только у тех пациенток (у 2 из 6), которые ранее прекратили приём эстрогенсодержащих препаратов. Частичная эффективность прогестинов наблюдалась у 1 пациентки из 6; у 3/6 пациенток прогестины не влияли на частоту АО [14]. В то же время в ряде исследований была показана высокая эффективность прогестинов у пациенток с НАО-FXII [31], а также в общей группе пациенток с НАО без дефицита С1-ингибитора [35]. На основании представленных данных можно предположить, что прогестины при НАО-PLG не так эффективны, как при НАО-FXII. Однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса. Выбор препаратов для краткосрочной профилактики у пациентов с НАО-PLG остаётся затруднительным ввиду отсутствия исследований по данному вопросу.

Несмотря на то, что в целом клиническая картина НАО-PLG и НАО с дефицитом С1-ингибитора очень похожа (основным симптомом являются рецидивирующие АО), при проведении сравнительного анализа этих когорт больных нам удалось

выявить ряд существенных отличий. Во-первых, средний возраст дебюта заболевания значительно выше в когорте пациентов с НАО-PLG. Для НАО с дефицитом С1-ингибитора характерен дебют в 1-й и 2-й, а для НАО-PLG — во 2, 3 и 4-й декадах жизни. Полученные данные свидетельствуют о том, что такие пациенты могут попасть на приём к врачам в любом возрасте, вопреки распространённому заблуждению, что пациентами с наследственными заболеваниями являются в основном дети. Таким образом, важно, чтобы врачи всех специальностей были осведомлены об этой форме НАО, особенно с учётом того, что более возрастные пациенты чаще нуждаются в назначении гипотензивной терапии, а назначение иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II пациентам с НАО может ухудшить течение заболевания и привести к развитию жизнеугрожающих атак. Во-вторых, существуют значительные различия в типичной локализации АО. Для НАО-PLG в клинической картине на первый план выходят АО лица и языка, при этом от периферических АО и абдоминальных атак, которые являются основными симптомами при НАО с дефицитом С1-ингибитора, страдает только небольшое количество пациентов с НАО-PLG. Таким образом, клиническая картина НАО-PLG больше похожа на АО, индуцированные приёмом иАПФ [36]. Выявленные нами особенности локализации отёков при НАО-PLG свидетельствуют о том, что необходимо проводить дифференциальную диагностику с НАО даже пациентам с изолированными отёками области лица и языка.

Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с НАО-PLG и НАО-FXII в исследовании К. Вогк и соавт. [7] показал, что разные генотипы заболевания, относящиеся к одному типу (НАО без дефицита С1-ингибитора), имеют свои фенотипические особенности. Полученные нами данные также убедительно говорят о том, что каждый тип и подтип НАО, имея характерные клинические черты и особенности фармакологического ответа, требуют индивидуализации подходов к ведению.

Ограничения исследования

Проведённое исследование имело ограничения ввиду малого количества пациентов с НАО-PLG в общей популяции больных, в связи с чем размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. Таким образом, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

С одной стороны, НАО с дефицитом С1-ингибитора и НАО-PLG схожи: в популяции больных обеими формами преобладают женщины; обе формы заболевания имеют аутосомно-доминантный характер наследования; характеризуются рецидивирующими АО, которые способны приводить к летальному исходу; в качестве препарата для купирования АО у пациентов обеих форм эффективно применение икатибанта. С другой стороны, в результате проведённого исследования и изучения результатов предшествующих работ были выявлены существенные отличия НАО-PLG от НАО с дефицитом С1-ингибитора: для НАО-PLG характерен поздний дебют; заболевание, как правило, манифестирует с АО лица; в клинической картине заболевания преобладают отёки лица и языка, и у части пациентов это единственный симптом заболевания; эстрогенсодержащие препараты не всегда являются триггерными факторами в развитии АО. Знание этих особенностей позволит практикующему врачу не пропустить пациента с НАО-PLG на приёме, своевременно установить корректный диагноз и назначить адекватную терапию.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding source. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Competing interests. The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов. И.А. Манто, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева — концепция и дизайн исследования; И.А. Манто, Д.О. Тимошенко, Л.В. Алешина, Ю.А. Бочерова, Э.Р. Гильванова, Г.А. Каменева, М.А. Платонова, В.А. Федорова — сбор и обработка материала; И.А. Манто, Д.О. Тимошенко — статистическая обработка, написание текста; Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, Е.А. Близнец, А.В. Поляков — редактирование. 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).

Authors' contribution. I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — study concept and design; I.A. Manto, D.O. Timoshenko, L.V. Aleshina, Y.A. Bocherova, E.R. Gilvanova, G.A. Kameneva, M.A. Platonova, V.A. Fedorova — data collection and processing;

I.A. Manto, D.O. Timoshenko — statistical analysis, writing the text; E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, E.A. Bliznetz, A.V. Polyakov — editing. All authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

ЛИТЕРАТУРА

1. Союз педиатров России и др. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации (D84.1). Москва, 2020. 46 с.
2. Maurer M., Magerl M., Ansoategui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
3. Reshef A., Kidon M., Leibovich I. The story of angioedema: from quincke to bradykinin // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 2. P. 121–139. doi: 10.1007/s12016-016-8553-8
4. Dewald G., Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Biochem Biophys Res Commun.* 2006. Vol. 343, N 4. P. 1286–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092
5. Bork K., Wulff K., Meinke P., et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor // *Clin Immunol Elsevier Inc.* 2011. Vol. 141, N 1. P. 31–35. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.002
6. Kiss N., Barabás E., Várnai K., et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema // *Clin Immunol Elsevier Inc.* 2013. Vol. 149, N 1. P. 142–145. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.001
7. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
8. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M., et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol Elsevier Inc.* 2018. Vol. 141, N 3. P. 1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
9. Bork K., Wulff K., Rossmann H., et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 74, N 12. P. 2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
10. Ariano A., D'Apolito M., Bova M., et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 75, N 11. P. 2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
11. Bork K., Machnig T., Wulff K., et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence // *Orphanet J Rare Dis.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
12. Recke A., Massalme E.G., Jappe U., et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema // *Clin Transl Allergy BioMed Central.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 4–7. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
13. Bork K., Zibat A., Ferrari D.M., et al. Hereditary angioedema in a single family with specific mutations in both plasminogen and SERPING1 genes // *J Ger Soc Dermatology.* 2020. Vol. 18, N 3. P. 215–223. doi: 10.1111/ddg.14036
14. Bork K., Wulff K., Witzke G., et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene // *Orphanet J Rare Dis.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–10. doi: 10.1186/s13023-020-1334-8
15. Belbézier A., Hardy G., Marlu R., et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 3, N 11. P. 2237–2239. doi: 10.1111/all.13543
16. Germenis A.E., Loules G., Zamanakou M., et al. On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 73, N 8. P. 1751–1753. doi: 10.1111/all.13324
17. Yakushiji H., Hashimura C., Fukuoka K., et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 73, N 11. P. 2244–2247. doi: 10.1111/all.13550
18. Bodian D.L., Vilboux T., Hauser N.S. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause // *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central.* 2019. Vol. 15, N 1. P. 1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1
19. Banday A.Z., Kaur A., Jindal A.K., et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema // *Genes Dis Elsevier Ltd.* 2020. Vol. 7, N 1. P. 75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
20. Zanichelli A., Longhurst H.J., Maurer M., et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 117, N 4. P. 394–398. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.014
21. Banerji A., Busse P., Christiansen S.C., et al. Current state of hereditary angioedema management: A patient survey // *Allergy Asthma Proc.* 2015. Vol. 36, N 3. P. 213–217. doi: 10.2500/aap.2015.36.3824
22. Lunn M.L., Santos C.B., Craig T.J. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104, N 3. P. 211–214. doi: 10.1016/j.anai.2009.12.004
23. Riedl M., Gower R.G., Chvrála C.A. Current medical management of hereditary angioedema: Results from a large survey of US physicians // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011. Vol. 106, N 4. P. 316–322. doi: 10.1016/j.anai.2010.12.012
24. Agostini A., Aygorenpursun E., Binkley K., et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114, N 3. P. 51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
25. Bork K., Wulff K., Witzke G., et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 70, N 8. P. 1004–1012. doi: 10.1111/all.12648
26. Germenis A.E., Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 2. P. 170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x

27. Zuraw B.L., Christiansen S.C. HAE pathophysiology and underlying mechanisms // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 2. P. 216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
28. Bork K., Fischer B., Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy // *Am J Med.* 2003. Vol. 114, N 4. P. 294–298. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01526-7
29. Saule C., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/cea.12055
30. Bouillet L., Longhurst H., Boccon-Gibod I., et al. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am J Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 199, N 5. P. 484.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034
31. Bork K., Wulff K., Witzke G., et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 72, N 2. P. 320–324. doi: 10.1111/all.13076
32. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant // *Clinical Immunity Inflamm Dis.* 2017. Vol. 5, N 1. P. 29–36. doi: 10.1002/iid3.137
33. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gompel A., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a french cohort // *Eur J Dermatology.* 2017. Vol. 27, N 2. P. 155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
34. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Biochem Biophys Res Commun Elsevier Ltd.* 2018. Vol. 498, N 1. P. 193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
35. Saule C., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/cea.12055
36. Depetri F., Tedeschi A., Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment // *Eur J Intern Med Elsevier.* 2019. Vol. 59. P. 8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004
6. Kiss N, Barabás E, Várnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol Elsevier Inc.* 2013;149(1):142–145. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.001
7. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270
8. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Elsevier Inc.* 2018;141(3):1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
9. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(12):2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
10. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(11):2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
11. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
12. Recke A, Massalme EG, Jappe U, et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy BioMed Central.* 2019;9(1):4–7. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
13. Bork K, Zibat A, Ferrari DM, et al. Hereditary angioedema in a single family with specific mutations in both plasminogen and SERPING1 genes. *J Ger Soc Dermatology.* 2020;18(3):215–223. doi: 10.1111/ddg.14036
14. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–10. doi: 10.1186/s13023-020-1334-8
15. Belbézier A, Hardy G, Marlu R, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;3(11):2237–2239. doi: 10.1111/all.13543
16. Germenis AE, Loules G, Zamanakou M, et al. On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(8):1751–1753. doi: 10.1111/all.13324
17. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(11):2244–2247. doi: 10.1111/all.13550
18. Bodian DL, Vilboux T, Hauser NS. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause. *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central.* 2019;15(1):1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1
19. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis Elsevier Ltd.* 2020;7(1):75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
20. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the

REFERENCES

1. Union of Pediatricians of Russia, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines (D84. 1). Moscow; 2020. 46 p. (In Russ).
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
3. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: from quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):121–139. doi: 10.1007/s12016-016-8553-8
4. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(4):1286–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092
5. Bork K, Wulff K, Meinke P, et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol Elsevier Inc.* 2011;141(1):31–35. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.002

- real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):394–398. doi: 10.1016/j.anaai.2016.08.014
21. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: A patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):213–217. doi: 10.2500/aap.2015.36.3824
 22. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(3):211–214. doi: 10.1016/j.anaai.2009.12.004
 23. Riedl M, Gower RG, Chrvala CA. Current medical management of hereditary angioedema: Results from a large survey of US physicians. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(4):316–322. doi: 10.1016/j.anaai.2010.12.012
 24. Agostini A, Aygorenpursun E, Binkley K, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
 25. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(8):1004–1012. doi: 10.1111/all.12648
 26. Germeis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
 27. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
 28. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003;114(4):294–298. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01526-7
 29. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy J.* 2013;43(4):475–482. doi: 10.1111/cea.12055
 30. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):484.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034
 31. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(2):320–324. doi: 10.1111/all.13076
 32. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Clinical Immunity Inflamm Dis.* 2017;5(1):29–36. doi: 10.1002/iid3.137
 33. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a french cohort. *Eur J Dermatology.* 2017;27(2):155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
 34. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun Elsevier Ltd.* 2018;498(1):193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
 35. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(4):475–482. doi: 10.1111/cea.12055
 36. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med Elsevier.* 2019;59:8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Манто Ирина Александровна, н.с.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе,
д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159,
e-mail: irina.manto@yandex.ru

Соавторы:

Латышева Елена Александровна, д.м.н., в.н.с.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Близнец Елена Александровна, к.м.н., с.н.с.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;
eLibrary SPIN: 8451-3075;
e-mail: bliznetzelena@mail.ru

Тимошенко Дарья Олеговна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906;
e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Алешина Любовь Валерьевна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
e-mail: Lubov-sk@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Irina A. Manto, MD, Research Associate;
address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522,
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159,
e-mail: irina.manto@yandex.ru

Co-authors:

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Elena A. Bliznetz, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;
eLibrary SPIN: 8451-3075; e-mail: bliznetzelena@mail.ru

Daria O. Timoshenko, MD,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906;
e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Liubov V. Aleshina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
e-mail: Lubov-sk@mail.ru

Бочерова Юлия Александровна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4182-0008>;
e-mail: dum_spiro.spero@inbox.ru

Гильванова Эльвира Рашитовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-8625>;
e-mail: elvira_rer@mail.ru

Каменева Галина Альбертовна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-9420>;
e-mail: gaakam@mail.ru

Платонова Мария Анатольевна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9669-8391>;
e-mail: drmaria65@mail.ru

Фёдорова Валентина Алексеевна;
e-mail: valentina1957efanova@rambler.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.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

Yulia A. Bocherova, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4182-0008>;
e-mail: dum_spiro.spero@inbox.ru

Elvira R. Gilvanova, MD; Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-8625>;
e-mail: elvira_rer@mail.ru

Galina A. Kameneva, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-9420>;
e-mail: gaakam@mail.ru

Maria A. Platonova, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9669-8391>;
e-mail: drmaria65@mail.ru

Valentina A. Fedorova, MD;
e-mail: valentina1957efanova@rambler.ru

Aleksander V. Polyakov, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.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

Приложение / Supplement

Индивидуальная анкета / Individual questionnaire

ФИО _____
Дата рождения и возраст _____
Пол _____
Тип наследственного ангиоотёка (НАО) _____
Случаи смерти в семье от проявлений НАО _____
Трахеостомия в анамнезе _____
Хирургическое вмешательство в анамнезе _____
Возраст появления первых симптомов _____
Возраст постановки диагноза _____
Периферические отёки в анамнезе _____
Абдоминальные атаки в анамнезе _____
Отёки гортани в анамнезе _____
Отёки лица и шеи в анамнезе _____
Отёки языка в анамнезе _____
Маргинальная эритема в анамнезе _____
Опыт приёма препаратов для долгосрочной профилактики _____
Частота атак до приёма долгосрочной профилактики _____
Частота атак на фоне приёма долгосрочной профилактики _____
Опыт использования препаратов для купирования отёков _____
Продолжительность атак без использования препаратов для купирования отёков _____
Продолжительность атак с использованием препаратов для купирования отёков _____
Опыт приёма препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенсодержащих препаратов _____

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1445>

Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин)

© И.С. Гушин¹, К.Л. Крышень², А.Б. Бондаренко²

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

² Научно-производственное объединение «Дом фармации», Ленинградская область, пос. Кузьмоловский, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Многие антагонисты H_1 -рецепторов помимо противогистаминного действия подавляют аллергическое воспаление за счёт угнетения образования и секреции провоспалительных цитокинов. Новый противоаллергический препарат бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат (теоритин), имеющий сопоставимую с известными H_1 -антигистаминными препаратами 2-го поколения противогистаминную активность, превосходит их по способности подавлять аллергическую воспалительную реакцию, что позволяет допустить наличие у этого препарата дополнительных противовоспалительных свойств, связанных с угнетением образования провоспалительных цитокинов.

ЦЕЛЬ — определить в культуре клеток влияние теоритина на индуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) — в сравнении с действием обратного агониста H_1 -рецепторов цетиризина и известного ингибитора воспаления глюкокортикоида дексаметазона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Использовали клетки U937, подвергнутые дифференцировке в сторону макрофагоподобных клеток. Цитотоксичность использованных субстанций оценивали в метилтетразолиевом тесте в разные сроки инкубации (до 24 ч). Стимуляцию клеток осуществляли липополисахаридом (ЛПС). Тестируемые соединения (теоритин и цетиризин) испытывали в концентрациях от 0,001 до 100 мкМ, дексаметазона — 10 мкМ при добавлении к клеткам за 1 ч до (профилактическое действие) или через 1 ч после (лечебное действие) внесения ЛПС. Определение ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в надосадочных жидкостях проводили иммуноферментным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для цетиризина и теоритина показано отсутствие цитотоксического действия в пределах испытанных концентраций и временных интервалов. Дексаметазон подавлял образование ИЛ-6 и ФНО α до исходного уровня, а ИЛ-8 — на 50–60% в обоих режимах введения. Теоритин приводил к достоверному, зависимому от концентрации снижению ЛПС-индуцированной продукции ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , а в концентрации 100 мкМ действие теоритина было сравнимо с действием дексаметазона в концентрации 10 мкМ. Профилактическая схема испытаний теоритина была более эффективной в подавлении ЛПС-индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, чем лечебная. Описанное действие теоритина на ЛПС-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов превышало таковое у препарата сравнения цетиризина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Новое противоаллергическое средство теоритин помимо противогистаминного действия тормозит ЛПС-индуцированное образование провоспалительных цитокинов, что может иметь клиническое значение в подавлении аллергического воспаления.

Ключевые слова: аллергия; противоаллергические препараты, противовоспалительные средства; теоритин; цетиризин; теобромин; клетки U937; интерлейкин-6; интерлейкин-8; фактор некроза опухоли альфа

Для цитирования: Гушин И.С., Крышень К.Л., Бондаренко А.Б. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин) // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 20–31. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1445>

Anti-inflammatory activity of the antiallergic drug 7-[4-(4-benzhydrylpiperazinyl-1)butyl]-3-methylxanthine succinate (theoritin)

© I.S. Gushchin¹, K.L. Kryshen², A.B. Bondarenko²

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Scientific and Production Association “Home of Pharmacy”, Leningrad region, Kuzmolovsky village, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Many antagonists of histamine (H₁) receptor, in addition to antihistamine action, suppress allergic inflammation by inhibiting the formation and secretion of proinflammatory cytokines. The new antiallergic drug benzhydrylpiperazinyl butylmethylxanthine succinate (theoritin), which has an antihistamine activity comparable to the known second generation H₁-antihistamines, surpasses them in the ability to suppress the allergic inflammatory reaction, which allows this drug to have additional anti-inflammatory properties associated with the inhibition of the formation of proinflammatory cytokines.

AIM: This study aimed to determine the effect of theoritin on the induced release of proinflammatory cytokines interleukin (IL)-6, IL-8, and tumor necrosis factor (TNF)- α in cell culture in comparison with the action of the inverse agonist of H₁ receptor cetirizine and a known inflammation inhibitor glucocorticosteroid dexamethasone.

MATERIALS AND METHODS: U937 cells differentiated toward macrophage-like cells were used. Cytotoxicity of the substances used was assessed in the methyltetrazolium test at different incubation times (up to 24 h). Cells were stimulated with lipopolysaccharide (LPS). The tested compounds (theoritin and cetirizine) were evaluated at concentrations from 0.001 to 100 μ M and dexamethasone at 10 μ M was tested when added to cells 1 h before (prophylactic effect) or 1 h after (therapeutic effect) the addition of LPS. The presence of IL-6, IL-8, and TNF α in the supernatants was determined by enzyme immunoassay.

RESULTS: For cetirizine and theoritin, no cytotoxic action was found in the tested concentrations and time points. Dexamethasone inhibited the formation of IL-6 and TNF α to the initial level and IL-8 to 50%–60%. Theoritin led to a significant concentration-dependent decrease in the LPS-induced production of IL-6, IL-8, and TNF α , and at a concentration of 100 μ M, the effect of theoritin was comparable with that of dexamethasone at a concentration of 10 μ M. The “prophylactic” test scheme for theoritin was more effective in suppressing LPS-induced production of proinflammatory cytokines than the “curative” one. The described effect of theoritin on LPS-induced production of proinflammatory cytokines exceeded that of the reference drug cetirizine.

CONCLUSION: In addition to its antihistaminic action, theoritin, a new antiallergic agent, inhibits LPS-induced production of proinflammatory cytokines, which may be of clinical importance in suppressing allergic inflammation.

Keywords: allergy; antiallergic drugs; anti-inflammatory drugs; theoritin; cetirizine; theobromine; U937 cells; interleukin-6; interleukin-8; tumor necrosis factor- α

For citation: Gushchin IS, Kryshen KL, Bondarenko AB. Anti-inflammatory activity of the antiallergic drug 7-[4-(4-benzhydrylpiperazinyl-1) butyl]-3-methylxanthine succinate (theoritin). *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):20–31. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1445>

Статья поступила 12.04.2021
Received: 12.04.2021

Принята к печати 12.05.2021
Accepted: 12.05.2021

Опубликована 25.05.2021
Published: 25.05.2021

Обоснование

Вопрос о целесообразности создания полифункциональных противоаллергических фармакологических средств возник после того, как стало очевидным, что вызванная аллергеном реакция клеток-мишеней (в первую очередь тучных клеток и базофилов) не является результатом их повреждения, а представляет собою процесс активации

функции клеток, приводящий к секреции медиаторов аллергии [1, 2]. Отсюда следовало, что перспективным способом фармакологического контроля аллергической реакции является совмещение антагонистического действия по отношению к медиаторам аллергии с торможением функции клеток-мишеней с целью подавления секреции медиаторов. В процессе реализации такого подхода были получены соединения, представляющие

собою модификации ксантинового ядра фармакоформными группами соединений, обладающих свойствами обратных агонистов (противогистаминное действие) [3], в частности с использованием оригинальных хинуклидиновых производных, созданных группой М.Д. Машковского [4]. Такие модифицированные структуры сочетали противогистаминное действие на уровне рецептора с торможением вызванной аллергеном секреции этого медиатора из тучных клеток крыс и базофилов человека [3], т.е. обладали полифункциональным противоаллергическим действием. При фармакологическом изучении H_1 -антигистаминных препаратов оказалось, что большинство из них проявляют дополнительное противовоспалительное действие за счёт подавления образования и секреции провоспалительных цитокинов, т.е. имеют полифункциональную противоаллергическую активность, а определение таких свойств у новых противогистаминных препаратов стало широко используемым подходом [5, 6].

В последующем были выполнены расширенные исследования Р.Г. Глушковым и соавт. [7, 8] с целью подбора оптимальных условий синтеза модификаций ксантинового ядра соединениями с H_1 -антигистаминной активностью, отвечающих запросам клинической медицины. Так, в результате модификации ксантинового ядра бензгидрилпиперазиноалкильным фрагментом, являющимся основной частью структуры современных высокоэффективных обратных агонистов H_1 -рецепторов (в частности, цетиризина), было получено длительно действующее и малотоксичное соединение 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцинат (теоритин), обладавшее сопоставимым с действием препарата сравнения (цетиризин) противогистаминным эффектом, но превышавшее способность цетиризина подавлять кожную аллергическую реакцию [7, 8]. Последнее могло указывать на усиление противоаллергического действия теоритина за счёт ксантинового ядра, обуславливающего дополнительный противовоспалительный эффект, что в свою очередь обосновывало определение способности теоритина влиять на образование и высвобождение провоспалительных цитокинов, участвующих в организации аллергического воспалительного ответа.

Цель. В настоящей работе исследовано влияние теоритина в сопоставлении с действием препарата сравнения (цетиризин) и стандартного противовоспалительного агента дексаметазона на индуцированное липополисахаридом (ЛПС) в условиях культивирования клеток образование и высвобождение ключевых провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α).

Материал и методы

В работе использованы субстанции следующих препаратов: теоритин (Теоритин® МФ — бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат, ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия) [7], цетиризин дигидрохлорид (BLD Pharamatech Ltd., США) и дексаметазон (Elfa Laboratories, Индия).

Клетки. Использовали суспензионную культуру клеток гистиоцитарной лимфомы человека U937 [9]. Клетки получены из Российской коллекции клеточных культур позвоночных Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). Клетки культивировали в питательной среде RPMI-1640 (ООО «Биолот», Россия), содержащей 10% сыворотки плода коровы (HyClone, США), 100 МЕ/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂. Пересев клеток производили раз в 3–4 дня при достижении плотности свыше 2 млн кл./мл путём разведения клеточной суспензии свежей питательной средой в соотношении 1:10.

Дифференцировка клеток. Дифференцировку клеток U937 в макрофаги проводили в культуральных флаконах для адгезионных клеток площадью 75 см² (Nunc, США) с использованием форбол-12-миристат-13-ацетата (ФМА) (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 35 нг/мл. В течение первых 24 ч клетки инкубировали в питательной среде с добавлением ФМА для перехода клеток из суспензионной формы в адгезионную. После этого проводили отмывку от не прикрепившихся к пластику клеток и продолжали культивирование в питательной среде с добавлением ФМА ещё 24 ч, после чего клетки с культуральных флаконов рассеивали в лунки планшетов для проведения дальнейших экспериментов.

Изучение цитотоксического действия теоритина и цетиризина на клетки линии U937. Цитотоксичность субстанций оценивали с использованием метилтетразолиевого теста (МТТ-тест) через 3; 6; 12 и 24 ч после добавления субстанций к дифференцированным клеткам U-937. МТТ-тест позволяет количественно оценить способность митохондриальных НАДФ-Н-зависимых оксидоредуктаз живых клеток превращать бледно-жёлтый 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолий бромид (МТТ) (Sigma-Aldrich, США) в фиолетовые кристаллы формазана [10]. В лунки 96-луночных планшетов (Nunc, США), содержащих по 10⁵ клеток, вносили десятикратные разведения субстанций (теоритина и цетиризина) с созданием конечных концентраций в диапазоне от 100 до 0,00001 мкМ (каждую концентрацию субстанций исследовали в 6 повторях). Планшеты инкубировали в течение 1; 4; 10 и 22 ч при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂. После этого в лунки добавляли по 20 мкл раствора МТТ (5 мг/мл в питательной среде) и инкуби-

ровали дополнительно 2 ч. Затем лунки освобождали от супернатантов, образовавшиеся кристаллы формазана растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ООО «Биолот», Россия) и измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны поглощения 550 нм за вычетом измеренного фонового поглощения при 620 нм на планшетном спектрофотометре xMark (BioRad, США). Жизнеспособность клеток в присутствии испытуемых веществ выражали в процентах, используя формулу:

$$\frac{(\text{ОП опытных лунок} - \text{ОП среды}) / (\text{ОП контрольных лунок} - \text{ОП среды}) \times 100\%}{\text{где ОП — оптическая плотность.}}$$

Оценка способности теоритина и цетиризина влиять на индуцированную ЛПС продукцию цитокинов дифференцированными клетками U937. Противовоспалительное действие исследуемых субстанций оценивали по изменению количества продуцируемых провоспалительных цитокинов при использовании двух схем внесения препаратов — профилактической и лечебной. В лунки 24-луночных планшетов, содержащих 10^6 дифференцированных клеток U-937 в 800 мкл питательной среды, вносили по 100 мкл десятикратных разведений исследуемых субстанций с созданием конечных концентраций от 100 до 0,001 мкМ по двум схемам: профилактической — за 1 ч до добавления ЛПС *Escherichia coli* O111:B4 (Sigma-Aldrich, США) и лечебной — через 1 ч после добавления ЛПС. ЛПС в объёме 100 мкл добавляли в лунку с созданием конечной концентрации 10 мкг/мл. Отрицательным контролем служили дифференцированные клетки, к которым не добавляли ЛПС и исследуемые субстанции; контролем индукции провоспалительных цитокинов являлись клетки, к которым добавляли ЛПС; в качестве контроля противовоспалительного действия использовали дексаметазон (Elfa Laboratories, Индия) в конечной концентрации 10 мкМ. Каждая схема применения субстанций препаратов была воспроизведена в 4 повторях. По истечении 6-часовой инкубации клеток после внесения ЛПС культуральную жидкость отбирали и хранили при -80°C для последующего количественного определения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов (АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическая обработка. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение от среднего. Для оценки данных с признаками нормального распределения применены t-критерий Стьюдента и однофакторный

дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением (post hoc analysis) критерием Даннета. Для данных цитотоксичности тестируемых объектов, выраженных в процентном соотношении, был применён критерий Краскела–Уоллиса с последующим множественным сравнением средних рангов (критерий Данна). EC50 (эффективность биологического действия на уровне 50%) вычисляли при помощи четырёх-параметрической аппроксимации графика зависимости процентного соотношения от концентрации теоритина. Статистический анализ выполняли с использованием лицензированного программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (GraphPad, США). Различия считали статистически значимыми (p) при уровне $<0,05$.

Результаты

Цитотоксическое действие теоритина и цетиризина в конечных концентрациях от 100 до 0,00001 мкМ изучали на дифференцированных в макрофаги клетках линии U937 с использованием МТТ-теста при инкубации в течение 3; 6; 12 и 24 ч. Результаты оценки цитотоксического действия цетиризина и теоритина на дифференцированные клетки U937 представлены на рис. 1 и 2.

Анализ жизнеспособности клеток U937 по активности митохондриальных оксидоредуктаз показал отсутствие цитотоксического действия цетиризина в диапазоне конечных концентраций от 100 мкМ до 0,01 нМ при инкубации с клетками в течение 3; 6; 12 и 24 ч. Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA показал наличие статистической значимости в сравнении с отрицательным контролем (0 мкМ) для концентрации 0,001 мкМ через 12 ч инкубации (см. рис. 1). Ввиду отсутствия концентрационной зависимости зафиксированное отличие не является клинически значимым.

Для теоритина также показано отсутствие цитотоксического эффекта в диапазоне конечных концентраций от 100 мкМ до 0,01 нМ в период от 3 до 24 ч инкубации с клетками. Кроме того, на рис. 2 видно, что теоритин вызывает усиление активности митохондриальных НАДФ-Н-зависимых оксидоредуктаз и клеточного дыхания. В частности, статистически значимое увеличение жизнеспособности клеток показано через 6 ч для концентрации 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1 и 100 мкМ (см. рис. 2), кроме того, усиление клеточного дыхания наблюдали через 3 ч для концентрации 10 мкМ, а также через 24 ч для концентрации 0,01 мкМ. На основании полученных данных для дальнейшего изучения противовоспалительного действия разведений исследуемых субстанций были выбраны 6 концентраций как для теоритина, так и для цетиризина — 100; 10; 1; 0,1; 0,01 и 0,001 мкМ.

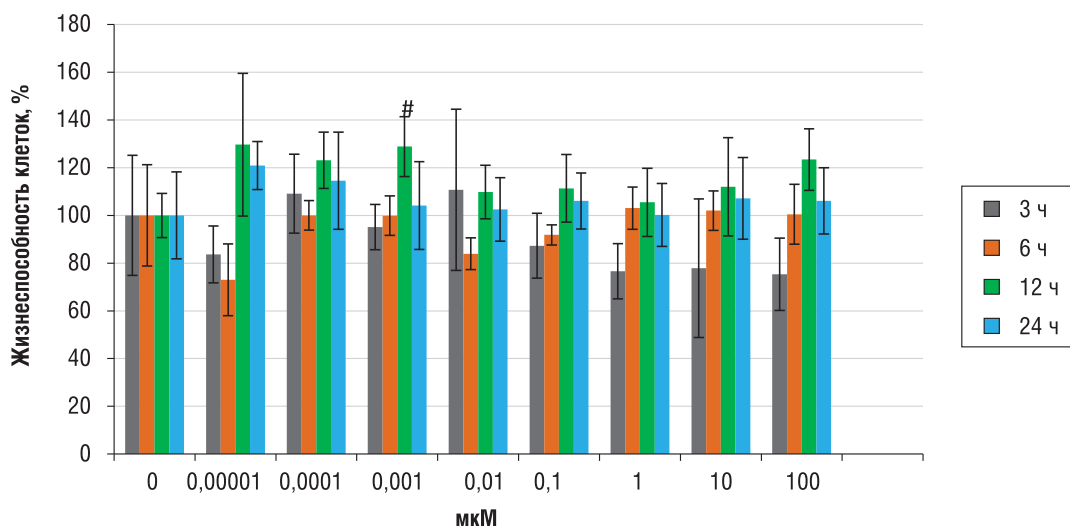


Рис. 1. Результаты оценки цитотоксического действия цетиризина на дифференцированные в макрофаги клетки U937. По оси ординат: жизнеспособность клеток (оптическая плотность в процентах к контролю). По оси абсцисс: концентрация цетиризина.

Здесь и на рис. 2–5 приведены средние значения (M) ± стандартные отклонения (SD).

Отличия статистически значимы в сравнении с контролем (0 мкМ), непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, множественные сравнения с помощью критерия Данна, $p < 0,05$, $n=6$.

Fig. 1. Results of evaluating the cytotoxic effect of cetirizine on U937 cells differentiated into macrophages.

Y-axis: cell viability (optical density as a percentage of control). X-axis: cetirizine concentration in μM .

Hereinafter, the mean value (M) ± standard deviation (SD) are given.

Differences are statistically significant in comparison with the control (0 μM), nonparametric Kruskal–Wallis test, multiple comparisons using Dunn’s test, $p < 0.05$, $n=6$.

Количественное определение изменения уровней ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8 под действием исследуемых субстанций проводили иммуноферментным анализом через 6 ч после внесения к дифференциро-

ванным в макрофаги клеткам U-937 ЛПС в концентрации 10 мкг/мл. Внесение теоритина, цетиризина и в качестве контроля противовоспалительного действия дексаметазона в конечной концентрации

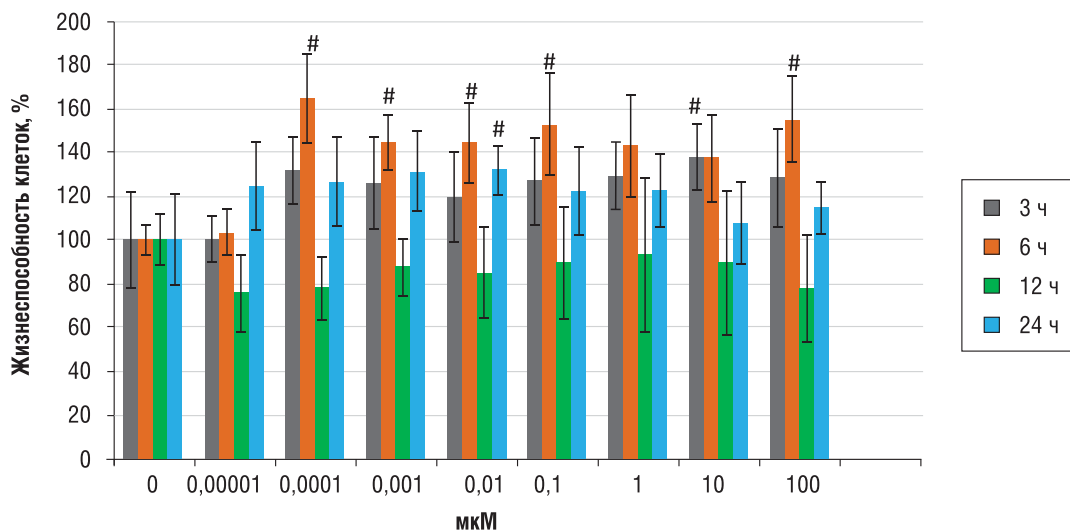


Рис. 2. Результаты оценки цитотоксического действия теоритина на дифференцированные в макрофаги клетки U937.

По оси ординат: жизнеспособность клеток (оптическая плотность в процентах к контролю). По оси абсцисс: концентрация теоритина.

Отличия статистически значимы в сравнении с контролем (0 мкМ), непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, множественные сравнения с помощью критерия Данна, $p < 0,05$, $n=6$.

Fig. 2. Results of evaluating the cytotoxic effect of theophyllin on U937 cells differentiated into macrophages.

Y-axis: cell viability (optical density as a percentage of control). X-axis: theophyllin concentration in μM .

Differences are statistically significant in comparison with the control (0 μM), nonparametric Kruskal–Wallis test, multiple comparisons using Dunn’s test, $p < 0.05$, $n=6$.

10 мкМ осуществляли по двум схемам — профилактической (за 1 ч до внесения ЛПС) и лечебной (через 1 ч после внесения ЛПС).

Внесение ЛПС в конечной концентрации 10 мкг/мл привело по совокупности двух экспериментов к синтезу и секреции всех оцениваемых провоспалительных цитокинов: через 6 ч инкубации

уровень ИЛ-6 составил от 10 до 30 пг/мл (рис. 3), ИЛ-8 — от 870 до 1060 пг/мл (рис. 4), ФНО α — от 200 до 300 пг/мл (рис. 5).

Препарат контроля противовоспалительного действия дексаметазон из группы глюкокортикоидов снижал выработку ИЛ-6 и ФНО α практически до фонового уровня, уровень ИЛ-8 — на 50–60%.

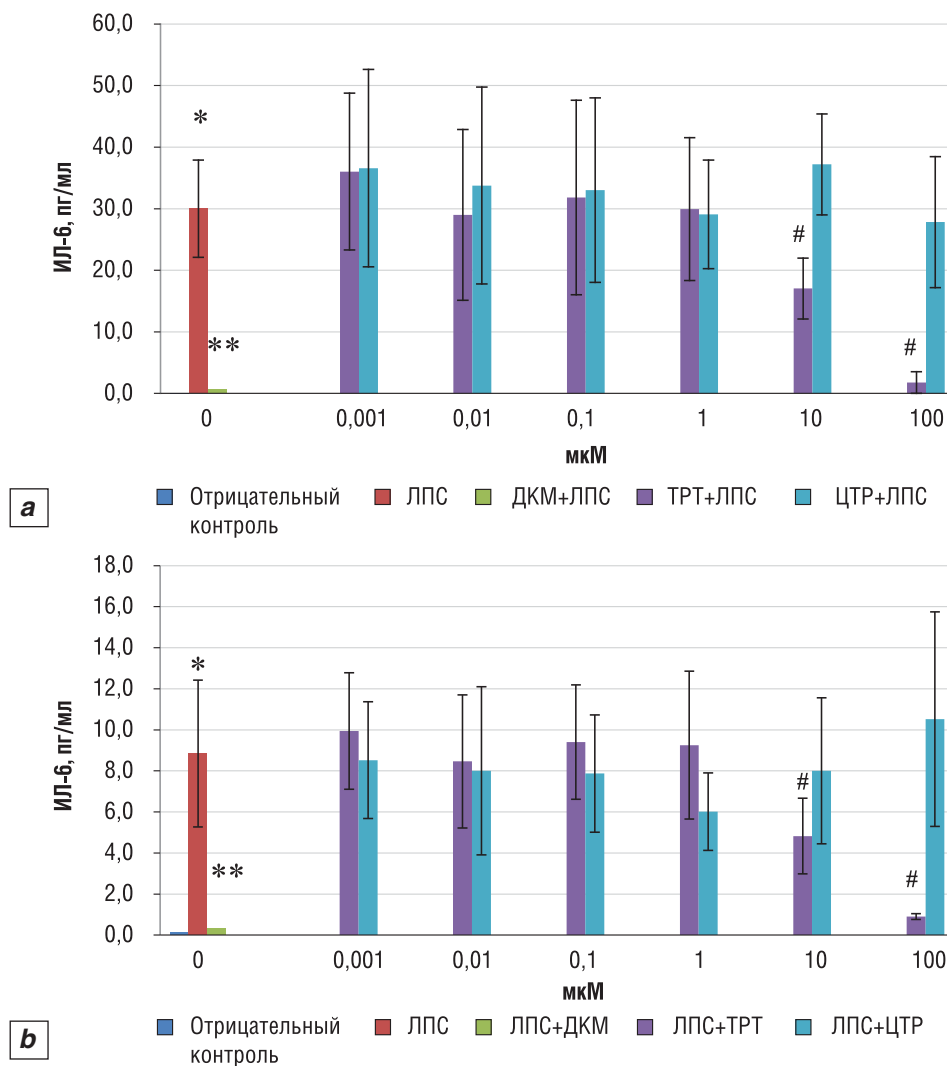


Рис. 3. Влияние исследуемых соединений на уровень ЛПС-индуцированной выработки ИЛ-6: *a* — тестируемые соединения добавляли за 1 ч до обработки клеток ЛПС; *b* — тестируемые соединения добавляли через 1 ч после обработки клеток ЛПС (ЛПС — 10 мкг/мл; ДКМ — 10 мкМ).

По оси ординат: концентрация ИЛ-6 в надосадочной жидкости. По оси абсцисс: концентрация добавляемых к клеткам испытуемых соединений (теоритина и цетиризина).

Здесь и на рис. 4, 5: ЛПС — липополисахарид; ТРТ — теоритин; ЦТР — цетиризин; ДКМ — дексаметазон. * Отличия статистически значимы в сравнении с фоновым уровнем (отрицательный контроль), t-критерий Стьюдента; ** отличия статистически значимы в сравнении с ЛПС, t-критерий Стьюдента (для дексаметазона); # отличия статистически значимы в сравнении с ЛПС, ANOVA post-hoc критерий Даннета, $p < 0,05$, $n=8$.

Fig. 3. Influence of the studied compounds on the level of LPS-induced production of IL-6: *a* — test compounds were added 1 hour before treatment with LPS cells; *b* — test compounds were added 1 hour after treatment with LPS cells (LPS 10 μ g/ml; dexamethasone 10 μ M).

Y-axis: concentration of IL-6 (pg/ml) in the supernatant. X-axis: concentration of test compounds (theoritin and cetirizine) added to the cells in μ M.

Here and in Fig. 4, 5: ЛПС — lipopolysaccharide; ТРТ — theoritin; ЦТР — cetirizine; ДКМ — dexamethasone. * Differences are statistically significant in comparison with the background level (negative control), Student's t-test; ** differences are statistically significant in comparison with LPS, Student's t-test (for dexamethasone); # differences are statistically significant in comparison with LPS, ANOVA post-hoc Dunnett's test, $p < 0,05$, $n=8$.

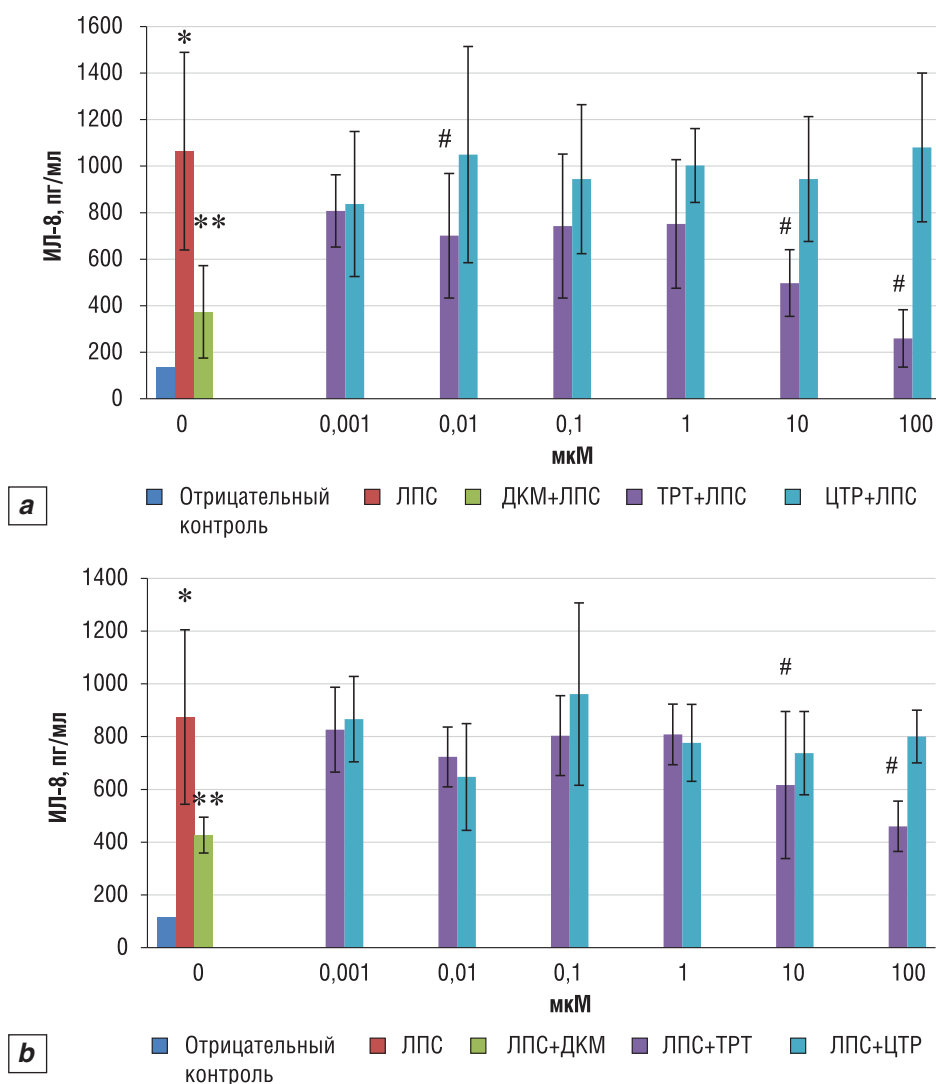


Рис. 4. Влияние исследуемых соединений на уровень ЛПС-индуцированной выработки ИЛ-8: *a* — тестируемые соединения добавляли за 1 ч до обработки клеток ЛПС; *b* — тестируемые соединения добавляли через 1 ч после обработки клеток ЛПС (ЛПС — 10 мкг/мл; ДКМ — 10 мкМ).

По оси ординат: концентрация ИЛ-8 в надосадочной жидкости.

По оси абсцисс: концентрация добавляемых к клеткам испытуемых соединений (теоритина и цетиризина).

Fig. 4. Influence of the studied compounds on the level of LPS-induced production of IL-8: *a* — test compounds were added 1 hour before treatment with LPS cells; *b* — test compounds were added 1 hour after treatment with LPS cells (LPS 10 µg/ml; dexamethasone 10 µM).

Y-axis: concentration of IL-8 (pg/ml) in the supernatant.

X-axis: concentration of test compounds (theoritin and cetirizine) added to the cells in µM.

Показано, что добавление цетиризина в диапазоне концентраций от 0,001 до 100 мкМ как по профилактической (за 1 ч до внесения индуктора), так и лечебной (через 1 ч после внесения ЛПС) схеме не приводило к существенному снижению уровня провоспалительных цитокинов, секретируемых дифференцированными клетками U937 (см. рис. 3–5). Тенденция к уменьшению образования цитокинов при испытании отдельных концентраций цетиризина не достигала статистической значимости.

Добавление в культуру клеток теоритина приводило к значимому снижению ЛПС-индуцированной продукции провоспалительных цитокинов

ИЛ-6 (см. рис. 3), ИЛ-8 (см. рис. 4) и ФНО α (см. рис. 5). На рис. 5 представлены результаты оценки влияния исследуемых субстанций на уровень ЛПС-индуцированной выработки ФНО α . В концентрации 100 мкМ эффект теоритина был сопоставим с действием глюкокортикоида дексаметазона в концентрации 10 мкМ.

Для каждого цитокина и схемы внесения теоритина с применением четырёхпараметрической аппроксимации графика зависимости процентного соотношения от концентрации теоритина с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (GraphPad, США) была вычислена

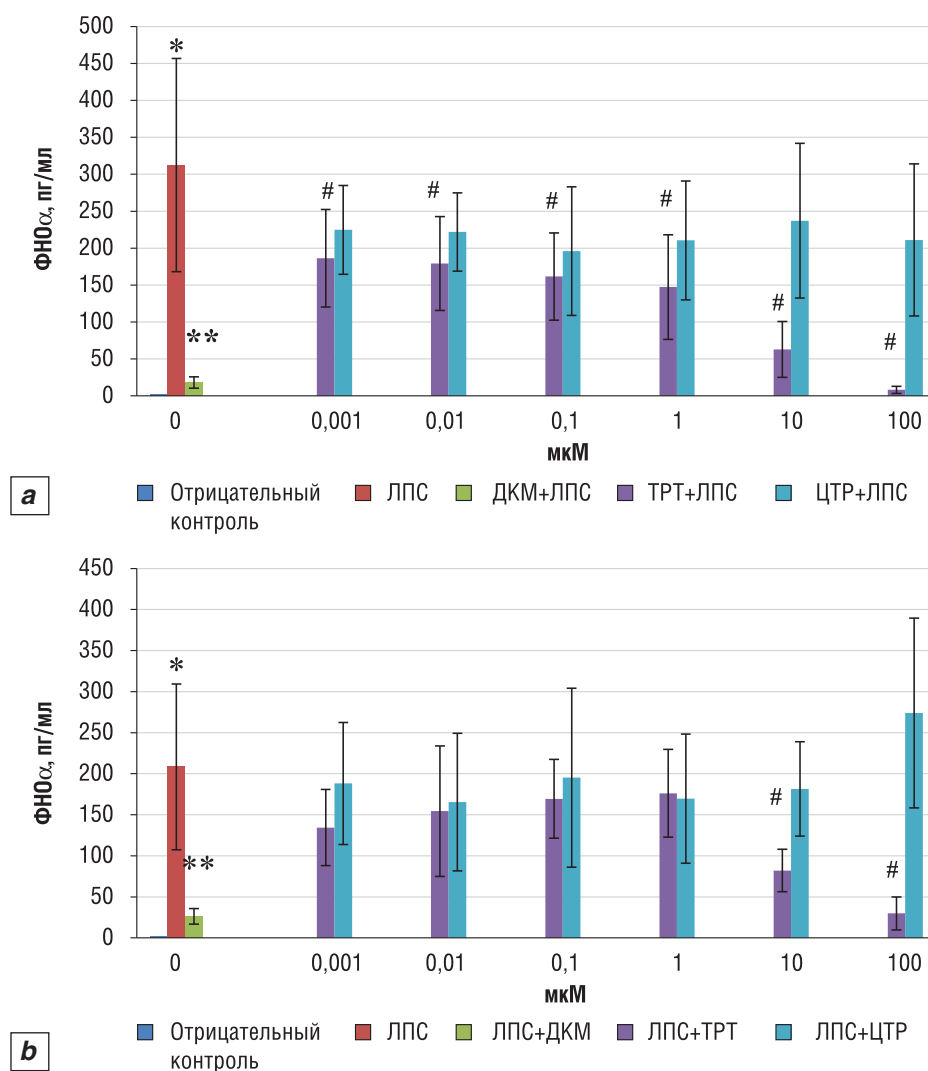


Рис. 5. Влияние исследуемых соединений на уровень ЛПС-индуцированной выработки ФНО α : *a* — тестируемые соединения добавляли за 1 ч до обработки клеток ЛПС; *b* — тестируемые соединения добавляли через 1 ч после обработки клеток ЛПС (ЛПС — 10 мкг/мл; ДКМ — 10 мкМ).

По оси ординат: концентрация ФНО α в надосадочной жидкости. По оси абсцисс: концентрация добавляемых к клеткам испытуемых соединений (теоритина и цетиризина).

Fig. 5. Influence of the studied compounds on the level of LPS-induced TNF α production: *a* — test compounds were added 1 hour before treatment with LPS cells; *b* — test compounds were added 1 hour after treatment with LPS cells (LPS 10 μ g/ml; dexamethasone 10 μ M).

Y-axis: TNF α concentration (pg/ml) in the supernatant. X-axis: concentration of test compounds (theoritin and cetirizine) added to the cells in μ M.

EC₅₀ — концентрация на уровне 50% эффективности. EC₅₀ по совокупности подавления теоритином продукции трёх проанализированных цитокинов находилась в диапазоне от 5,93 до 12,82 мкМ. В отношении ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α EC₅₀ составила порядка 12,82; 9,91; 5,93 при профилактической и 9,57; 7,04; 9,42 при лечебной схеме введения препарата.

Уровень ИЛ-6 при обеих схемах внесения снижался практически до исходного при добавлении теоритина в концентрации 100 мкМ.

При использовании профилактической схемы (за 1 ч до индукции секреции провоспалительного ци-

токина ИЛ-8) внесения теоритина в концентрации 100 мкМ уровень ИЛ-8 снижался приблизительно до 25% от исходного и приблизительно до 50% — при лечебной (через 1 ч после внесения ЛПС) (см. рис. 4).

Значимое ингибирование продукции цитокина ФНО α наблюдали при всех использованных концентрациях теоритина, начиная с минимальной (0,001 мкМ), при профилактической схеме внесения. В концентрации 100 мкМ уровень ФНО α снижался практически до нуля (см. рис. 5, *a*). При использовании схемы внесения через 1 ч после добавления к клеткам ЛПС статистически

значимые отличия наблюдались для концентраций 10 и 100 мкМ (см. рис. 5, b).

Обсуждение

Выбор клеточной линии U937 в качестве объекта изучения действия теоритина на образование и секрецию провоспалительных цитокинов обусловлен несколькими обстоятельствами.

U937 представляет собою промоноцитарную клеточную линию миелоидного лейкоза человека, выделенную из гистиоцитарной лимфомы 37-летнего мужчины [11]. Промоноциты U937 дифференцируются в зрелые моноциты или макрофаги под воздействием ФМА, и эти дифференцированные макрофагальные клетки, способные продуцировать многие провоспалительные цитокины, включая ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, были использованы для изучения функции мононуклеарных клеток человека при бронхиальной астме [12].

Исследования, выполняемые на этих клетках, имеют особую перспективность, объясняющуюся тем, что клетки U937 экспрессируют рецепторы гистамина (H₁- и H₂-типа), и экспрессия сохраняется на дифференцированных макрофагоподобных клетках [9]. Именно поэтому данная модель может оказаться полезной для выяснения роли гистамина — ключевого медиатора аллергии — в стимуляции и контроле продукции провоспалительных цитокинов.

Одним из наиболее активных индукторов образования и секреции провоспалительных цитокинов этими клетками является ЛПС [13], что позволяет оценивать в стандартных условиях действие различных веществ на продукцию провоспалительных цитокинов, опосредующих развитие и поддержание разных форм воспаления, в том числе и аллергического генеза.

В настоящем исследовании теоритин и препарат сравнения цетиризин были испытаны в широких пределах концентраций, не оказывавших цитотоксического действия на дифференцированные в макрофаги клетки U937. Показано, что при использовании профилактической (добавление препарата за 1 ч до стимуляции клеток ЛПС) схемы теоритин вызывал в диапазоне концентраций от 1 до 100 мкМ зависимое от дозы угнетение секреции ИЛ-6, причём в концентрации 100 мкМ эффект был сопоставим с подавляющим действием дексаметазона (10 мкМ). Принципиально та же закономерность выявлялась при проведении испытаний по лечебной (добавление препарата через 1 ч после стимуляции клеток ЛПС) схеме.

Вызванное теоритином подавление секреции ИЛ-8 при испытании по профилактической схеме также было зависимым от дозы препарата в пределах концентраций от 1 до 100 мкМ. Действие теоритина в наивысшей использованной концентрации оказы-

валось сопоставимым с торможением высвобождения из клеток ИЛ-8, вызванным дексаметазоном.

При использовании лечебной схемы испытаний теоритин в концентрациях 10 и 100 мкМ угнетал продукцию ИЛ-8, вызванную ЛПС, приблизительно в той же степени, что и дексаметазон (10 мкМ).

Наиболее выраженное подавляющее действие теоритина проявлялось в отношении индуцированной ЛПС продукции ФНО α и было чётко зависимым от дозы препарата. Достоверное торможение образования ФНО α воспроизводилось всеми испытанными концентрациями вплоть до полной блокады индуцированной продукции цитокина в условиях опыта по профилактической схеме. Угнетающий эффект теоритина по отношению к продукции ФНО α воспроизводился и при выполнении лечебной схемы испытаний, но в несколько меньшей степени.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали достоверную и чётко зависимую от дозы теоритина способность тормозить вызванную ЛПС в дифференцированных макрофагоподобных клетках U937 продукцию и секрецию всех исследованных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α), что может подтвердить и объяснить противовоспалительное действие препарата.

Цетиризин, в отличие от теоритина, не проявлял на использованной модели закономерного угнетающего действия на образование и высвобождение клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α). Как видно из представленных выше данных, лишь при использовании отдельных концентраций цетиризина была заметна слабо-выраженная тенденция к некоторому угнетению образования и секреции цитокинов. В доступной литературе отсутствуют сведения о действии цетиризина на продукцию провоспалительных цитокинов в клетках U937. Однако исследования, выполненные на других клеточных моделях (культура эпителиальных клеток [6, 14, 15], незрелые дендритные клетки [16], клетки назальных полипов [17], тучные клетки [18]), продемонстрировали, что выраженность действия цетиризина зависит как от использованного клеточного объекта, так и вида стимуляции секреции цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6 и др.). При этом в ряде случаев не удавалось показать соответствия этого действия зависимости доза-ответ [16, 18], поэтому данные настоящего исследования, не свидетельствующие о существенной ингибирующей способности цетиризина по отношению к секреции цитокинов, могут быть связаны с видом использованных клеток и характером стимулятора. При этом следует обратить внимание на тот факт, что при отсутствии или снижении ингибирующего сигнала цетиризина теоритин проявляет тормозящее действие на секрецию провоспалительных цитокинов.

Выявленное ингибирующее действие теоритина на секрецию медиаторов воспаления может быть связано с наличием в его структуре ксантинового производного — теобромина. Теобромин, как и другие метилксантины, является известным ингибитором фосфодиэстеразы [19, 20], за счёт чего повышает внутриклеточное содержание 3',5'-циклического аденозинмонофосфата, который, как давно было установлено, тормозит секрецию медиаторов аллергического воспаления, в частности гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии, эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии [21]. В последующем были получены новые свидетельства противовоспалительного действия теобромина. Так, известно, что теобромин тормозит активность ядерного фермента поли(АДФ-рибоза) полимеразы-1 (PARP-1), активация которого участвует в реализации острых и хронических воспалительных процессов [22]. В культуре человеческих клеток линии 3T3-L1 теобромин тормозит продукцию и секрецию ФНО α и ИЛ-6, измеренных по содержанию мРНК и по белку [23]. Теобромин значительно снижал уровень провоспалительных цитокинов — моноцитарного хемотаксического фактора-1 и ИЛ-1 β — в надосадочных жидкостях, полученных от взаимодействующих зрелых адипоцитов (линии SGBS) и макрофагоподобных клеток (линии U937), что было использовано в качестве модели воспалительного процесса *in vitro* [24].

Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что теоритин {7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцинат}, проявляющий высокую H_1 -антигистаминную активность [7], обладает свойствами противовоспалительного агента, связанными, скорее всего, с включением в его структуру 3,7-диметилксантина (теобромина). Это, в свою очередь, подтверждает ранее высказанное мнение [3, 7] о возможности получения полифункционального противоаллергического фармакологического средства путём модификации противовоспалительной субстанции (производных ксантина) избирательным антагонистом H_1 -рецепторов (в данном случае бензгидрилпиперазиноалкильным фрагментом).

Заключение

Итак, приведённый выше материал свидетельствует о том, что помимо противогистаминной активности, не уступающей антигистаминному действию цетиризина и других H_1 -антигистаминных препаратов 2-го поколения, новый противоаллергический препарат теоритин имеет дополнительный противовоспалительный потенциал, обусловленный подавлением продукции и секреции медиаторов воспаления — цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, что обосновывает и объясняет широкие противоаллергические возможности препарата.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Проведение исследования было финансировано АО «Валента Фармацевтика» в рамках комплекса поисковых научно-исследовательских работ.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при подготовке рукописи.

Funding source. This study was funded by JSC “Valenta Pharmaceuticals” as part of a complex of exploratory research works.

The authors state that there is no funding for the preparation of the manuscript.

Конфликт интересов. И.С. Гушин выступал с лекцией на симпозиуме, поддержанном компанией «Валента Фарм». Авторы декларируют отсутствие иных явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. I.S. Gushchin delivered a lecture at a symposium supported by “Valenta Pharm”. The authors have no other and apparent conflicts of interests to disclose in relation to this article.

Вклад авторов. К.Л. Крышень, А.Б. Бондаренко — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; К.Л. Крышень, А.Б. Бондаренко, И.С. Гушин — анализ полученных данных; написание текста: И.С. Гушин — разделы «Обоснование», «Обсуждение», «Заключение»; К.Л. Крышень и А.Б. Бондаренко — разделы «Материал и методы», «Результаты»; И.С. Гушин — редактирование. 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).

Authors' contribution. K.L. Kryshen, A.B. Bondarenko — the concept and design of the study, collection and processing of material; K.L. Kryshen, A.B. Bondarenko, I.S. Gushchin — analysis of the obtained data; I.S. Gushchin, K.L. Kryshen, A.B. Bondarenko — text writing; I.S. Gushchin — 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

- Gushchin I.S., Orlov S.M., Czju N.L. On the triggering mechanism of anaphylactic reactions in rat mast cells // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1974. Vol. 2, N 2. P. 69–76.
- Gushchin I.S., Uvnäs B. In vitro uptake of 5-hydroxytryptamine and dopamine by rat mast cells after exocytosis induced by antigen or compound 48/80 // *Acta Physiol Scand*. 1976. Vol. 98, N 2. P. 168–174. doi: 10.1111/j.1748-1716.1976.tb00236.x

3. Гушин И.С., Зебрев А.И., Читаева В.Г. и др. Полифункциональные антиаллергические соединения, сочетающие антигистаминную активность со стабилизацией тучных клеток и базофилов // Химико-фармацевтический журнал. 1987. Т. 21, № 11. С. 1313–1318.
4. Mashkovsky M.D., Yakhontov L.N., Kaminka M.E., Mikhlina E.E. Further developments in research on the chemistry and pharmacology of synthetic quinuclidine derivatives // *Prog Drug Res*. 1983. Vol. 27. P. 9–61. doi: 10.1007/978-3-0348-7115-0_1
5. Leurs R., Church M.K., Tagliabate M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32, N 4. P. 489–498. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x
6. Cheng KC, Hsu JY, Fu LS, et al. Influence of cetirizine and loratadine on granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-8 release in A549 human airway epithelial cells stimulated with interleukin-1beta // *J Microbiol Immunol Infect*. 2006. Vol. 39, N 3. P. 206–211.
7. Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Алексеев М.В. и др. Новая группа производных 1- и 7-[ω-(бензгидрил-1) алкил]-3-метилксантинов, обладающих противогистаминной активностью // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45, № 1. С. 3–13.
8. Глушков Р.Г., Южаков С.Д. Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45, № 9. С. 3–7.
9. Nebreda A.D., Zappia C.D., González A.R., et al. Involvement of histamine H₁ and H₂ receptor inverse agonists in receptor's crossregulation // *Eur J Pharmacol*. 2019. Vol. 847. P. 42–52. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.026
10. Plumb J.A. Cell sensitivity assays: the MTT assay // *Methods Mol Med*. 2004. Vol. 88. P. 165–169. doi: 10.1385/1-59259-406-9:165
11. Sundström C., Nilsson K. Establishment and characterization of a human histiocytic lymphoma cell line (U-937) // *Int J Cancer*. 1976. Vol. 17, N 5. P. 565–577. doi: 10.1002/ijc.2910170504
12. Garrelds I.M., van Hal P.T., Haakmat R.C., et al. Time dependent production of cytokines and eicosanoids by human monocytic leukaemia U937 cells; effects of glucocorticosteroids. *Mediators Inflamm* // 1999. Vol. 8, N 4-5. P. 229–235. doi: 10.1080/09629359990397
13. Haque M.A., Jantan I., Harikrishnan H. Zerumbone suppresses the activation of inflammatory mediators in LPS-stimulated U937 macrophages through MyD88-dependent NF-κB/MAPK/PI3K-Akt signaling pathways // *Int Immunopharmacol*. 2018. Vol. 55. P. 312–322. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.001
14. Shih M.Y., Hsu J.Y., Weng Y.S., Fu L.S. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells // *Allergy Asthma Proc*. 2008. Vol. 29, N 5. P. 480–485. doi: 10.2500/aap.2008.29.3156
15. Arnold R., Rihoux J., König W. Cetirizine counter-regulates interleukin-8 release from human epithelial cells (A549) // *Clin Exp Allergy*. 1999. Vol. 29, N 12. P. 1681–1691. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00630.x
16. Ohtani T., Aiba S., Mizuashi M., et al. Evaluation of the efficacy of antihistamines using human monocyte-derived dendritic cells stimulated with histamine // *J Am Acad Dermatol*. 2003. Vol. 49, N 2. P. 234–242. doi: 10.1067/s0190-9622(03)01478-6
17. Küsters S., Schuligoi R., Hüttenbrink K.B., et al. Effects of antihistamines on leukotriene and cytokine release from dispersed nasal polyp cells // *Arzneimittelforschung*. 2002. Vol. 52, N 2. P. 97–102. doi: 10.1055/s-0031-1299863
18. Lippert U., Möller A., Welker P., et al. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists // *Exp Dermatol*. 2000. Vol. 9, N 2. P. 118–124. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002118.x
19. Bender A.T., Beavo J.A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use // *Pharmacol Rev*. 2006. Vol. 58, N 3. P. 488–520. doi: 10.1124/pr.58.3.5
20. Yoneda M., Sugimoto N., Katakura M., et al. Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice // *J Nutr Biochem*. 2017. Vol. 39. P. 110–116. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.002
21. Kaliner M. Symposium on allergic lung disease. IV. Immunologic mechanisms for release of chemical mediators of anaphylaxis from human lung tissue // *Can Med Assoc J*. 1974. Vol. 110, N 4. P. 431 passim.
22. Geraets L., Moonen H.J., Wouters E.F., et al. Caffeine metabolites are inhibitors of the nuclear enzyme poly(ADP-ribose)polymerase-1 at physiological concentrations // *Biochem Pharmacol*. 2006. Vol. 72, N 7. P. 902–910. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.023
23. Jang Y.J., Koo H.J., Sohn E.H., et al. Theobromine inhibits differentiation of 3T3-L1 cells during the early stage of adipogenesis via AMPK and MAPK signaling pathways // *Food Funct*. 2015. Vol. 6, N 7. P. 2365–2374. doi: 10.1039/c5fo00397k
24. Fuggetta M.P., Zonfrillo M., Villivà C., et al. Inflammatory microenvironment and adipogenic differentiation in obesity: the inhibitory effect of theobromine in a model of human obesity in vitro // *Mediators Inflamm*. 2019. N 2019. P. 1515621. doi: 10.1155/2019/1515621

REFERENCES

1. Gushchin IS, Orlov SM, Czju NL. On the triggering mechanism of anaphylactic reactions in rat mast cells. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1974;2(2):69–76.
2. Gushchin IS, Uvnäs B. In vitro uptake of 5-hydroxytryptamine and dopamine by rat mast cells after exocytosis induced by antigen or compound 48/80. *Acta Physiol Scand*. 1976;98(2):168–174. doi: 10.1111/j.1748-1716.1976.tb00236.x
3. Gushchin IS, Zebrev AI, Chitaeva VG, et al. Polyfunctional antiallergic compounds combining antihistamine activity with stabilization of mast cells and basophils. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1987;21(11):1313–1318. (In Russ).
4. Mashkovsky MD, Yakhontov LN, Kaminka ME, Mikhlina EE. Further developments in research on the chemistry and pharmacology of synthetic quinuclidine derivatives. *Prog Drug Res*. 1983;27:9–61. doi: 10.1007/978-3-0348-7115-0_1
5. Leurs R, Church MK, Tagliabate M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):489–498. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x
6. Cheng KC, Hsu JY, Fu LS, et al. Influence of cetirizine and loratadine on granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-8 release in A549 human airway epi-

- thelial cells stimulated with interleukin-1beta. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39(3):206–211.
7. Glushkov RG, Yuzhakov SD, Alekseev MV, et al. New group of 1- and 7-[ω -(benzhydryl) alkyl]-3-methylxanthine derivatives possessing antihistaminic properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2011;45(1):3–13. (In Russ).
 8. Glushkov RG, Yuzhakov SD. Experience in creating new drugs using traditional technologies. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2011;45(9):3–7. (In Russ).
 9. Nebreda AD, Zappia CD, González AR, et al. Involvement of histamine H₁ and H₂ receptor inverse agonists in receptor's crossregulation. *Eur J Pharmacol.* 2019;847:42–52. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.026
 10. Plumb JA. Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Med.* 2004;88:165–169. doi: 10.1385/1-59259-406-9:165
 11. Sundström C, Nilsson K. Establishment and characterization of a human histiocytic lymphoma cell line (U-937). *Int J Cancer.* 1976;17(5):565–577. doi: 10.1002/ijc.2910170504
 12. Garrelts IM, van Hal PT, Haakmat RC, et al. Time dependent production of cytokines and eicosanoids by human monocytic leukaemia U937 cells; effects of glucocorticosteroids. *Mediators Inflamm.* 1999;8(4-5):229–235. doi: 10.1080/09629359990397
 13. Haque MA, Jantan I, Harikrishnan H. Zerumbone suppresses the activation of inflammatory mediators in LPS-stimulated U937 macrophages through MyD88-dependent NF- κ B/MAPK/PI3K-Akt signaling pathways. *Int Immunopharmacol.* 2018;55:312–322. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.001
 14. Shih MY, Hsu JY, Weng YS, Fu LS. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(5):480–485. doi: 10.2500/aap.2008.29.3156
 15. Arnold R, Rihoux J, König W. Cetirizine counter-regulates interleukin-8 release from human epithelial cells (A549). *Clin Exp Allergy.* 1999;29(12):1681–1691. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00630.x
 16. Ohtani T, Aiba S, Mizuashi M, et al. Evaluation of the efficacy of antihistamines using human monocyte-derived dendritic cells stimulated with histamine. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):234–242. doi: 10.1067/s0190-9622(03)01478-6
 17. Küsters S, Schuligoi R, Hüttenbrink KB, et al. Effects of antihistamines on leukotriene and cytokine release from dispersed nasal polyp cells. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(2):97–102. doi: 10.1055/s-0031-1299863
 18. Lippert U, Möller A, Welker P, et al. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp Dermatol.* 2000;9(2):118–124. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002118.x
 19. Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):488–520. doi: 10.1124/pr.58.3.5
 20. Yoneda M, Sugimoto N, Katakura M, et al. Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice. *J Nutr Biochem.* 2017;39:110–116. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.002
 21. Kaliner M. Symposium on allergic lung disease. IV. Immunologic mechanisms for release of chemical mediators of anaphylaxis from human lung tissue. *Can Med Assoc J.* 1974;110(4):431.
 22. Geraets L, Moonen HJ, Wouters EF, et al. Caffeine metabolites are inhibitors of the nuclear enzyme poly(ADP-ribose) polymerase-1 at physiological concentrations. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(7):902–910. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.023
 23. Jang YJ, Koo HJ, Sohn EH, et al. Theobromine inhibits differentiation of 3T3-L1 cells during the early stage of adipogenesis via AMPK and MAPK signaling pathways. *Food Funct.* 2015;6(7):2365–2374. doi: 10.1039/c5fo00397k
 24. Fuggetta MP, Zonfrillo M, Villivà C, et al. Inflammatory microenvironment and adipogenic differentiation in obesity: the inhibitory effect of theobromine in a model of human obesity in vitro. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:1515621. doi: 10.1155/2019/1515621

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Гущин Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; адрес: Россия, 15522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4465-6509>; eLibrary SPIN: 1905-4758; e-mail: igushchin@yandex.ru

Соавторы:

Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1451-7716>; eLibrary SPIN: 5650-2840; e-mail: info@doclinika.ru

Бондаренко Андрей Борисович;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8437-1313>; eLibrary SPIN: 3376-6819; e-mail: info@doclinika.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Igor S. Gushchin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences; address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4465-6509>; eLibrary SPIN: 1905-4758; e-mail: igushchin@yandex.ru

Co-authors:

Kirill L. Kryshen, Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1451-7716>; eLibrary SPIN: 5650-2840; e-mail: info@doclinika.ru

Andrei B. Bondarenko;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8437-1313>; eLibrary SPIN: 3376-6819; e-mail: info@doclinika.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1415>

Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропаленологического мониторинга 2019 года

© Э.В.Чурюкина¹, Е.В. Назарова²¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация² Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Последние десятилетия характеризуются эпидемическим ростом аллергических заболеваний, в этиологии которых наряду с прочими аллергенами значительная роль принадлежит грибковым. Споры ряда микромицетов содержатся в том числе в воздушной среде. Аэропаленологический мониторинг окружающей среды позволяет изучить состав аэроаллергенов, их динамику и роль в формировании аллергопатологии. Ростовская область имеет климатогеографические особенности, которые отражаются на качественном и количественном составе грибкового спектра воздушной среды.

ЦЕЛЬ — изучить доминирующий состав и особенности спороношения преобладающего грибкового спектра воздушной среды в г. Ростове-на-Дону; исследовать динамику концентрации пыльцевых зёрен и спор наиболее часто встречаемых аскомицетов в течение периода мониторинга (март-октябрь 2019 г.); составить календарь пыления растений и спороношения доминирующих грибов для данного региона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Одномоментное обсервационное (одноцентровое) исследование длительностью 8 мес, в котором аэропаленологический мониторинг проводили с использованием волюметрического пыльцевого уловителя VPPS 2000, установленного на высоте 15 м от поверхности земли. Подсчёт данных выполняли по стандартной международной методике подготовки, окраски и подсчёта слайдов. Идентификацию пыльцы растений и спор грибов проводили методом микроскопии окрашенных предметных стёкол, полученных с липкой ленты, покрытой специальной смесью. При идентификации использовали атласы спор грибов для аэробиологических исследований. Подсчёт спор плесневых грибов и пыльцы в образце проводили тремя непрерывными трансектами, параллельными продольной оси препарата. Результаты подсчётов пересчитаны на единицу объёма воздуха и представлены как число пыльцевых зёрен в 1 м³. Методом ImmunoCap (Phadia IDM ImmunoCap-100) в сыворотке пациентов с сезонным аллергическим ринитом определяли IgE к аллергенам амброзии, полыни, мари, альтернарии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате аэропаленологического мониторинга в Ростов-на-Дону в течение 8 мес 2019 г. в воздушной среде наряду с пыльцевыми таксонами обнаружены споры грибов рода *Cladosporium* и *Alternaria*, зафиксировано изменение их концентраций на протяжении всего периода наблюдения (март-октябрь) с тенденцией к росту. Наряду с этим у пациентов с сезонным аллергическим ринитом был определён удельный вес сенсibilизации к грибам *Alternaria alternata* (11,6%) путём выявления аллерген специфических IgE в сыворотке крови методом ImmunoCap.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявлены особенности доминирующего грибкового спектра аэроаллергенов воздушной среды, составлен календарь пыления и спороношения для г. Ростова-на-Дону и Ростовской области.

Ключевые слова: аэропаленологический мониторинг; споры грибов; пыльца растений; грибковая аллергия; сезонный аллергический ринит

Для цитирования: Чурюкина Э.В., Назарова Е.В. Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропаленологического мониторинга 2019 года // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 32–45. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1415>

Features of the fungal spectrum in the air environment in the Rostov region according to the results aeropalynologic monitoring 2019

© E.V. Churyukina¹, E.V. Nazarova²

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

² National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In recent decades, there has been an epidemic growth of allergic diseases, in which fungi along with other allergens significantly play a role in their etiology. Spores of a number of micromycetes are present in the air. Aeropalynology environmental monitoring enables examination of the composition of airborne microorganisms, their dynamics, and role in the formation of allergic diseases. The Rostov region has climatic and geographical features that affect the qualitative and quantitative compositions of the fungal spectrum in the air environment.

AIM: This study aimed to investigate the composition and features of the fungal spectrum of the air environment in Rostov-on-Don, to assess the dynamics of the concentration of fungal spores during the monitoring period (March to October), and to make a calendar of plant pollination and fungal spore production for this region.

MATERIALS AND METHODS: In this longitudinal, observational, single-center study, aeroallergens were detected using a volumetric Burkard trap. Identification of plant pollen and fungal spores was performed by microscopy of colored slides obtained from a sticky tape covered with a special mixture.

RESULTS: Results of aeropalynological monitoring in 2019 in the air environment of Rostov-on-Don revealed the presence of pollen taxa and fungal spores, represented by the mold fungi *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata* in high increasing concentrations. Their dynamics were recorded throughout the observation period (March to October). The specific weight of fungal sensitization in patients with seasonal allergic rhinitis was 11.6%.

CONCLUSIONS: This study identifies the regional features of the fungal spectrum of air allergens, and a calendar of dusting and sporulation was compiled for the city of Rostov-on-Don.

Keywords: aeropalynological monitoring; fungal spores; plant pollen; fungal allergy; seasonal allergic rhinitis

For citation: Churyukina EV, Nazarova EV. Features of the fungal spectrum in the air environment in the Rostov region according to the results aeropalynologic monitoring 2019. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):32–45. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1415>

Статья поступила 29.01.2021
Received: 29.01.2021

Принята к печати 17.05.2021
Accepted: 17.05.2021

Опубликована 01.06.2021
Published: 01.06.2021

Обоснование

В этиологии аллергических заболеваний немалая роль принадлежит плесневым и дрожжевым грибам. Наряду с этим увеличение аллергии к микромицетам совпадает с глобальной тенденцией роста числа аллергических заболеваний [1, 2].

Грибы (*Fungi* или *Mycota*) представляют самостоятельное царство, включающее порядка 1,5 млн видов [3], из которых исследованы лишь 80 000 видов [3]. Считается, что около 150 видов представлены первично патогенными для человека и животных и 350 — условно патогенными [3]. Из патогенных видов наибольшей сенсибилизирующей активностью обладают *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum* [3]. Аллергия к ним сопровождается основным грибковое заболевание, обусловленное тем же видом. Вместе с тем целый ряд непатогенных грибов, споры которых определяются в воздушной среде, могут явиться причиной бронхиальной астмы, аллергического ринита, аллергических дерматозов, аллергических поражений желудочно-кишечного тракта [4].

Начиная с 90-х годов XX века активно внедрялись молекулярные методы исследования грибов,

что привело к глобальным изменениям структуры их систематики, согласно которой одним из самых обширных классов являются аскомицеты. Они способны формировать половые споры — аскоспоры — в специальной мешковидной клетке (аскоме). При этом современная систематика грибов строится на геносистематике, морфологии и особенностях жизненного цикла. В основе некоторых классификаций грибов лежат разнообразные признаки [5]. Чаще всего при составлении опираются на морфологию грибов и способы их размножения. Так, исходя из морфологии, грибы подразделяют на две группы — дрожжевые (состоят из отдельных клеток и размножаются делением и почкованием) и плесневые (гифальные или мицелиальные — многоклеточные организмы, которые характеризуются наличием мицелия и размножаются спорами и фрагментацией гиф — выростов шириной 3–4 мкм) [5].

Процесс размножения грибов во многом зависит от климатических, метеорологических, специфических особенностей окружающей среды [6, 7]. Например, от уровня атмосферной влажности может зависеть распространение спор многих грибов: выбросу спор нередко способствуют ливни, туманы,

сырые ночи. При этом для ряда грибов свойственна так называемая сухая дисперсия, т.е. рассеивание спор под действием движения воздуха [6]. В этом случае концентрация спор в воздухе увеличивается в зависимости от скорости воздушных потоков и уменьшается во время дождей [6]. В условиях высокой температуры, повышенной скорости движения ветра, его турбулентности и конвекции количество спор грибов — потенциальных аллергенов — многократно возрастает [6]. Это касается, в частности, представителей плесневых грибов *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum* [6, 7]. На процесс спорообразования также могут влиять различные физические факторы. Так, некоторые грибы зависят от интенсивности и продолжительности светового дня. В частности, плесневому грибу *C. herbarum* для формирования спор требуется интервал в тёмное время суток [6]. Исследования показывают, что именно споры рода *Cladosporium* повсеместно гораздо чаще встречаются в дневное время, однако в тёплом сухом климате могут доминировать споры рода *Alternaria* [6]. Наиболее излюбленными природными местами обитания этих грибов являются влажные тёплые места. Их легко найти в почве, подгнивающей древесине и листьях, силосе; достаточно распространены они и в жилищах людей. Среди циркулирующих грибов в атмосферном воздухе с выраженными аллергенными свойствами следует отметить споры родов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Botrytis*, *Fusarium*, но особый интерес вызывают *Cladosporium* и *Alternaria* в силу их доминирования.

Большой интерес вызывает влияние изменяющегося климата на интенсивность спороношения и соответствующее увеличение распространённости аллергопатологии. Очевидно, что климат и погода влияют на содержание грибных спор в атмосфере, причём как на их количество, так и видовое разнообразие, что доказывают многие опубликованные исследования по всему миру на данную тему [7], но только лишь несколько исследований изучали влияние изменения климата на этот фактор. Исследование из Новой Англии (Соединённые Штаты Америки) показало более раннее начало сезона (на 2–4 нед) спор атмосферной плесени и более высокое число спор после события Эль-Ниньо [8]. J. Corden и W. Millington [9] исследовали в долгосрочной перспективе (1970–1998) концентрации спор *Alternaria* в Дерби (Великобритания) и показали, что концентрация спор увеличивается с увеличением локальной температуры. Аналогичная связь была обнаружена с более ранним началом и увеличением продолжительности сезона спор. Другие исследования показывают, что *A. alternata*, выращенная при повышенных уровнях CO₂, производит почти в 3 раза больше спор и более чем в 2 раза — мажорного белка [10]. Эти исследования доказывают, что изменение климата может повлиять

на концентрацию спор грибов в атмосфере, начало и продолжительность сезонов спороношения, а также аллергенность спор, что потенциально увеличивает риск развития аллергии и астмы. При этом количество спор грибов в воздухе подвержено сезонным колебаниям — от минимальных зимой до пиковых в конце лета и ранней осенью [11].

Грибы *Cladosporium* наряду с другими микромицетами (*Mycosphaerella*, *Venturia*) являются сапрофитами и паразитами ряда овощей. Число спор *C. herbarum* и *Cladosporium cladosporioides* в биоаэрозоле в дневные часы доходит до 5000–15000 спор/м³, других видов (*Cladosporium macrocarpum*, *Cladosporium sphaerospermum*) — много меньше [6].

Споры *Alternaria* в сухие жаркие дни летом и осенью наблюдаются в воздухе, по данным разных авторов, в концентрации 500–1000 спор/м³ [6, 11]; обычно это *A. alternata* (*Alternaria tenuis*) и *Alternaria tenuissima* [6].

Многочисленные исследования, проведённые в различных географических регионах, показывают, что наиболее часто аллергические реакции вызывают грибы родов *Aspergillus*, *Alternaria* и *Cladosporium* [6]. Они же вместе с *Penicillium* наиболее часто обнаруживаются в воздухе окружающей среды по всему миру [1, 12]. Широта распространения спор микромицетов в атмосферном воздухе напрямую зависит от климатических факторов на конкретной территории, таких как изменение температуры, кислотности, относительной влажности, а также времени года и суток. Таксономический и биологический состав и концентрация спор плесневых грибов могут варьировать в зависимости от географического региона.

В связи с вышесказанным большой интерес вызывают исследования по изучению спороношения и влияния роста концентрации спор плесневых грибов в атмосферном воздухе на развитие аллергопатологии, обусловленной грибковой сенсибилизацией в различных регионах России, т.е. регионах с разным климатом.

Ростовская область имеет свои климатогеографические особенности, определяющие состав и концентрацию аэроаллергенов в воздушной среде. Регион располагается в южной части Восточно-Европейской равнины, частично в Северо-Кавказском регионе, с севера граничит со Среднерусской возвышенностью, на западе — с восточной частью Донецкого края. На территории области протекает одна из крупнейших рек Европы — Дон, расположены Цимлянское водохранилище, судоходные притоки Дона — реки Северский Донец и Маныч. Климат в Ростовской области умеренно-континентальный с пасмурной, ветреной зимой и ветреным, сухим, жарким летом. Отмечаются пыльные бури на юго-востоке области — до 20–25 дней в год, в отдельные годы — до 60 дней [13]. Продолжительность солнечного сияния интенсивная — 2050–2150

часов в году [13]. Характеризуя типичные для региона метеорологические особенности, отмечаем, что среднегодовое количество осадков составляет 424 мм [13]; относительная влажность воздуха обратна температуре, при которой максимальные значения (85–90%) отмечаются в зимние месяцы, минимальные (48–60%) — в летние [13].

Цель — изучить состав и динамику концентрации пыльцевых зёрен и спор наиболее часто встречаемых аскомицетов (*Cladosporium* и *Alternaria*) в воздушной среде г. Ростова-на-Дону и Ростовской области в течение периода мониторинга (март-октябрь 2019 г.); составить единый календарь пыления растений [14] и спороношения грибов для данного региона.

Материал и методы

Дизайн исследования

В 2019 г. проводили одномоментное обсервационное (одноцентровое) исследование — мониторинг аэроаллергенов — длительностью 8 мес (с марта по ноябрь).

Методы регистрации исходных данных

Для проведения аэропалеонтологического мониторинга использовали стандартную международную методику работы с пыльцевыми ловушечками Хирст-типа (волюметрическую ловушку Буркарда VPPS 2000), способную регистрировать частицы от 5 до 100 мкм [15]. Скорость всасываемого воздуха составляет 10 л/мин, или 14,4 м³/сут, что сопоставимо с интенсивностью дыхания взрослого человека [14]. Барабан пыльцеуловителя имеет часовой механизм, по необходимости отрегулированный на любой интервал времени в течение 1 нед, что обеспечивает ловушке-импактору непрерывную работу без дополнительного контроля на любой срок в пределах 1 нед [14]. Определение концентрации и идентификацию спор грибов (по специфике их морфологического строения) проводили путём микроскопии (микроскоп «Ломо-Микмед-6», Россия) окрашенных препаратов (предметные стёкла), полученных с липкой ленты (покрытой смесью вазелина и парафина), снятой с барабана ловушки-импактора. Микроскопическое исследование с применением микроскопа «Ломо-Микмед-6» обеспечивает наблюдение объектов методами тёмного поля, фазового контраста, в поляризованном свете, а также в свете флуоресценции. Параллельно информацию фиксировали в виде цифрового фото. Импактор устанавливали на высоте 15 м над уровнем земли [15]. Обработку предметных стёкол осуществляли на кафедре почвоведения и оценки земельных ресурсов в центре коллективного пользования «Современная микроскопия» Южного федерального университета. В последующем рассчитывали содержание спор грибов в 1 м³. Определяли аллерген специфические IgE методом ImmunoCap (Phadia IDM ImmunoCap-100, Швеция) в сыворотке

крови пациентов с сезонным аллергическим ринитом к аллергенам деревьев, луговым и сорным травам, альтернативы.

Статистический анализ

Математическая обработка данных, построение графиков и диаграмм были выполнены в программе MS Excel 2019. Для учёта возможных ошибок, как аппаратных (перебои с электричеством и непредвиденное нарушение работы ловушки), так и субъективных, был применён метод «скользящее среднее» к данным за период пыления (к «длинным» наблюдениям размером 7 дней). Мониторинг качества подготовки слайдов, выполнения работы, построение календаря предоставлены Е.Э. Северовой. Календарь пыления был построен при помощи пакета программ AeRobiology (http://rstudio-pubstatic.s3.amazonaws.com/487049_df18e86409664a2b89f2b6c62f8feb0.html).

Результаты

Аэропалеонтологический мониторинг выявил, что для г. Ростова-на-Дону продолжительность сезона пыления составляет не менее 8 мес (март-октябрь). В 2019 г. в воздушном бассейне региона зарегистрированы 24 таксона из преобладающих в регионе групп растений (пыльцевые зёрна деревьев, злаковых, сорных) [14]. Из сорных растений доминирующими, «карантинными», для региона являются амброзия, в меньшей степени — полынь [14]. Обнаружены также нарастающие концентрации спор плесневых грибов, среди которых доминируют роды *Alternaria* и *Cladosporium* (рис. 1).

C. herbarum является типичным видом рода *Cladosporium*. Споры *C. herbarum*, обнаруживаемые под микроскопом, как конидиоспоры, так и конидии, формируют длинные, часто ветвистые цепочки. Конидиеносцы собраны в пучки или густо скучены, могут быть одиночными. Обычно прямостоячие, септированные, неветвящиеся или с одной или двумя веточками. Форма — эллиптическая или продолговатая, концы закруглены (см. рис. 1). Цвет — бледный или средний оливково-коричневый, часто тёмноокрашенные, буроватые ближе к вершине; узловатые либо зубчатые. Конидии образуются по холобластическому типу, отличаются по форме, величине и количеству перегородок. Молодые конидии всегда гладкие, бесцветные, одноклеточные. По мере созревания у многих видов оболочка становится шиповатой, и появляются перегородки. Окраска может варьировать от бело-оливковой до бурой. Как показано нами на собственных фото (см. рис. 1), конидии — почти шаровидные, продолговатые, цилиндрические, на концах большей частью закруглённые, усечённые, иногда заострённые, оливковые или светло-бурые. Часто образуют ветвистые цепочки. Размеры одноклеточных конидий — 5,5–13,0×3,8–6,0 мкм [3]. Эти

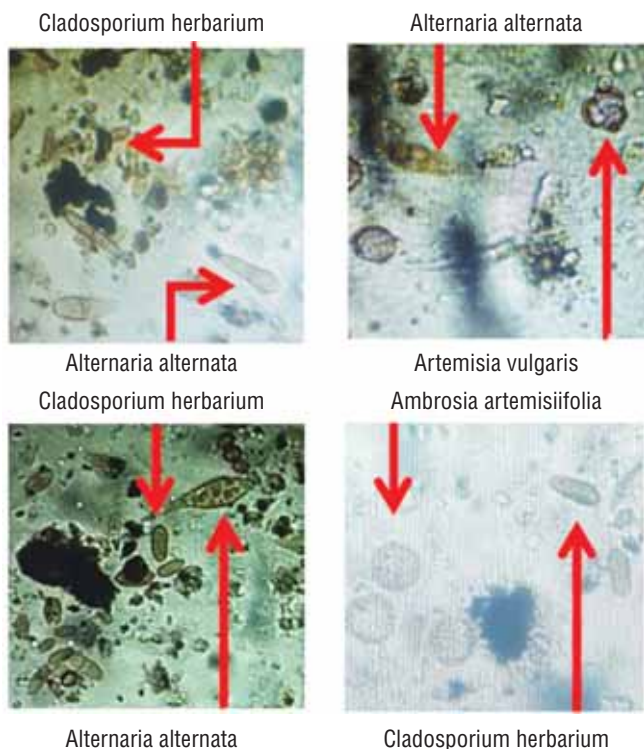


Рис. 1. Стрелками указаны споры плесневых грибов рода *Alternaria*, *Cladosporium* и пыльцевых зёрен амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*), полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*) (микроскоп «Ломо-Микмед-6», ув. 400). Личное фото авторов.

Fig. 1. Spores of mold fungi *Alternaria*, *Cladosporium* and pollen grains of ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*), common sagebrush (*Artemisia vulgaris*) (microscope LOMO-Mikmed-6; $\times 400$). Personal photo of the authors.

переносимые по воздуху споры чаще встречаются летом (пиковые концентрации) и осенью; обнаруживаются в помещении, на органических материалах в почве, проявляют себя как растительный паразит. Оптимальными условиями развития для них являются температура между $+18...+28^{\circ}\text{C}$, с максимальной температурой роста между $+28...+32^{\circ}\text{C}$ при pH 6 [6, 11]. Образование конидиев во влажных условиях выше, чем в сухих.

По данным литературы [3–6], *Alternaria alternata* — наиболее известный представитель плесневых грибов в природе — считается одним из самых распространённых аэроаллергенов в Европе. Размножается частицами мицелия (вегетативного тела гриба) и спорами. Морфологически характеризуется наличием мицелий (имеющих желтовато-зелёную или жёлто-бурую окраску) и конидий (многоклеточных, буроокрашенных с поперечными и продольными переборками; см. рис. 1). Характерна разнообразная форма яйцевидного или веретенообразного типа (см. рис. 1). Обычно конидии образуют легкораспадающиеся цепочки (см. рис. 1). Размеры конидии — $20\text{--}63 \times 9\text{--}18$ мкм. Оптимальными условиями для спороношения являются температура от $+25$ до $+30^{\circ}\text{C}$, ветреность, повышенные влажность и плодородие почвы [3, 11].

Результаты мониторинга аэроаллергенов по месяцам наблюдения за 2019 г. в Ростове-на-Дону выявили специфическую динамику концентрации спороношения плесневых грибов (единиц спор в 1 м^3 , ед/м³) (рис. 2) и пыльцы растений (пыльцевое зерно в 1 м^3 , ПЗ/м³) [14] в воздушной среде региона.

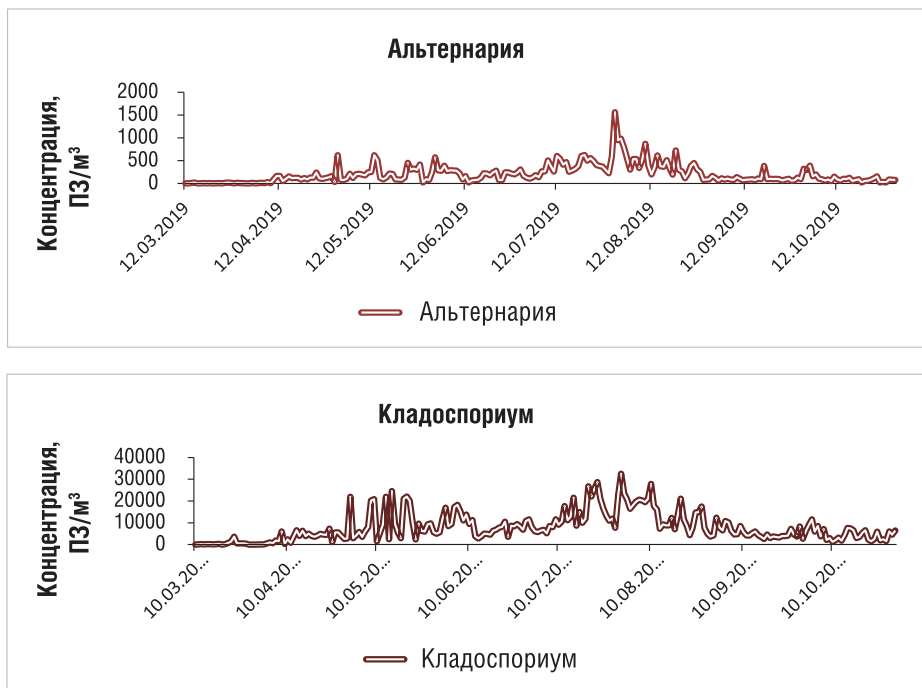


Рис. 2. Концентрация спор плесневых грибов (ПЗ/м³) в атмосферном воздухе в период мониторинга (март-октябрь, 2019).

Fig.2. Concentration of mold spores (spores/m³) in the atmospheric air during the monitoring period (March-October, 2019).

Концентрации пылевых зёрен и спор плесневых грибов имели широкий диапазон. При этом обнаружено, что концентрация пылевых зёрен значительно менее выражена в сравнении с таковой спор плесневых грибов.

Представляем максимальные концентрации спор плесневых грибов за каждый месяц наблюдений, что способствует возможности проследить пики концентрации с погодными условиями и концентрацией пыли. Так, в марте, о чём мы указывали в ранее опубликованной статье [14], максимальная месячная концентрация спор *Cladosporium* достигала 3526 ед/м³, *Alternaria* — 20 ед/м³; в апреле максимальная концентрация спор грибов продолжала расти — *Cladosporium* 7328 ед/м³, *Alternaria* 237 ед/м³; в мае максимальная концентрация спор *Cladosporium* составила 24 510 ед/м³, *Alternaria* — 618 ед/м³; в июне по-прежнему высокие и нарастающие максимальные концентрации спор грибов — *Cladosporium* 18 227 ед/м³, *Alternaria* 569 ед/м³; в июле споры грибов регистрируются в максимальной за весь период наблюдения концентрации: *Cladosporium* 32 461 ед/м³, *Alternaria* 1556 ед/м³ (31.07.2019); в августе концентрация спор грибов стабильно высокая: *Cladosporium* 27 744 ед/м³, *Alternaria* 982 ед/м³. Нами зафиксирован интересный феномен: в день максимальной концентрации амброзии (393 ПЗ/м³ на 19.08.2019) наблюдался очередной резкий подъём концентрации спор грибов: *Cladosporium* 21 069 ед/м³, *Alternaria* 721 ед/м³ (см. рис. 2). Как оказалось, это было связано с чрезвычайными погодными условиями в этот день (гроза, ураган, дождь).

Данные по часовому распределению в течение суток будут представлены в другой работе.

В сентябре зафиксирован скачкообразный рост максимальных концентраций спор *Alternaria* (380 ед/м³ на 18.09.2019) (рис. 3), что совпало (согласно данным метеостанций) с дождями в вечерние часы, повышением влажности до 78%, западным ветром. Для того чтобы доказать, что такое повышение концентрации связано с увеличением влажности, планируем привлечь подробные данные метеонаблюдений и провести регрессионный анализ. В октябре на фоне снижения концентрации пылевых зёрен амброзии (до единичных ПЗ/м³) наблюдался скачок концентрации полыни до 110 ПЗ/м³ (03.10.2019). Интересным представляется факт совпадения фиксации пиков концентрации пыли полыни и спор грибов в этот день: *Cladosporium* 11 587 ед/м³, *Alternaria* 389 ед/м³, что также совпало с грозным дождём и резкой сменой направления ветра на восточный. Такие резкие изменения концентрации сразу нескольких очень разных таксонов одновременно могут быть связаны с известным феноменом «грозовая астма», а также с дальним их переносом. В этой связи интересно проанализировать изменение розы ветров

и оценить вероятность дальнего заноса из соседних или отдалённых регионов.

При этом в течение всего периода ведения мониторинга наблюдались высокие концентрации спор грибов (*Alternaria* и *Cladosporium*) с постепенным нарастанием их концентрации. Так, с марта по апрель идёт быстрое нарастание концентрации спор *Alternaria* и *Cladosporium* в десятки раз: март — 342 и 8967, апрель — 2620 и 98 935 спор в 1 м³ соответственно. В мае и июне концентрация спор плесневых грибов держалась практически в неизменных концентрациях: *Alternaria* — 6760 и 6474 спор в 1 м³; *Cladosporium* — 308 495 и 274 449 спор в 1 м³ соответственно.

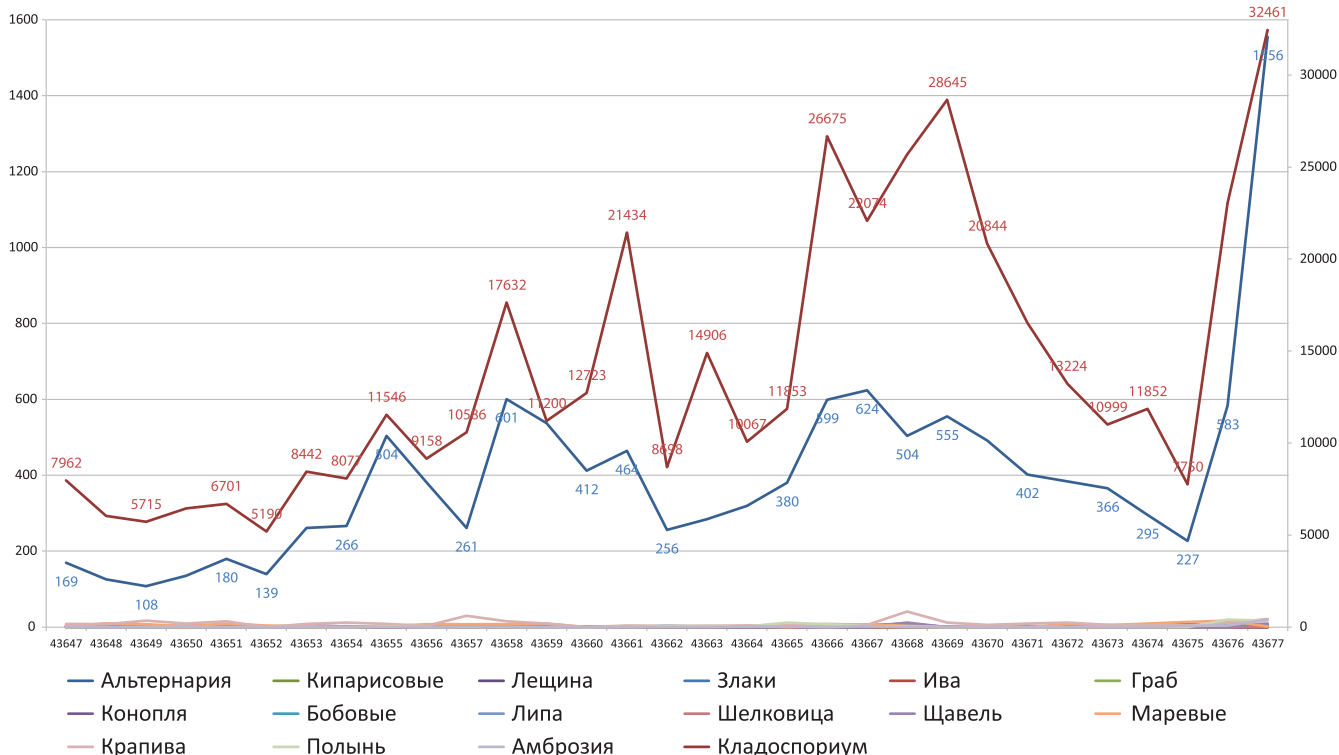
В июле-августе с началом цветения сорных трав мы наблюдали резкий подъём концентрации *Alternaria* и *Cladosporium* — 12 370 и 434 153 спор в 1 м³ соответственно; с сентября начался такой же резкий спад концентрации спор — до 3175 и 162 631 спор в 1 м³ соответственно. В ноябре нами выявлено также наличие спороношения грибов *Alternaria* (1226 спор в 1 м³) и *Cladosporium* (94 539 спор в 1 м³). Суммарная же концентрация спор плесневых грибов за весь период ведения мониторинга составила 49 340 спор в 1 м³ для *Alternaria* и 1 958 249 спор в 1 м³ для *Cladosporium* (рис. 4), т.е. нами указаны ежемесячные суммарные концентрации, что характеризует времена года и каждый месяц по нагрузке атмосферы спорами плесневых грибов.

Согласно литературным данным [5], диагностические грибковые аллергены на основе экстрактов, доступные в Европе, имеют невысокую чувствительность. Например, положительная реакция на экстракт из мицелия *Cladosporium* (коммерческий аллерген) отмечается у 12–65% обследованных больных [16], что связано со сложностью стандартизации сырья (культуры микромицетов), возможными мутациями на этапе культивирования [16]. В России на сегодняшний день, к сожалению, отсутствуют диагностические грибковые аллергены для кожного тестирования, поэтому до появления стандартизированных зарегистрированных аллергенов плесневых грибов установить истинную частоту микогенной аллергии с помощью кожного алерготестирования не представляется возможным.

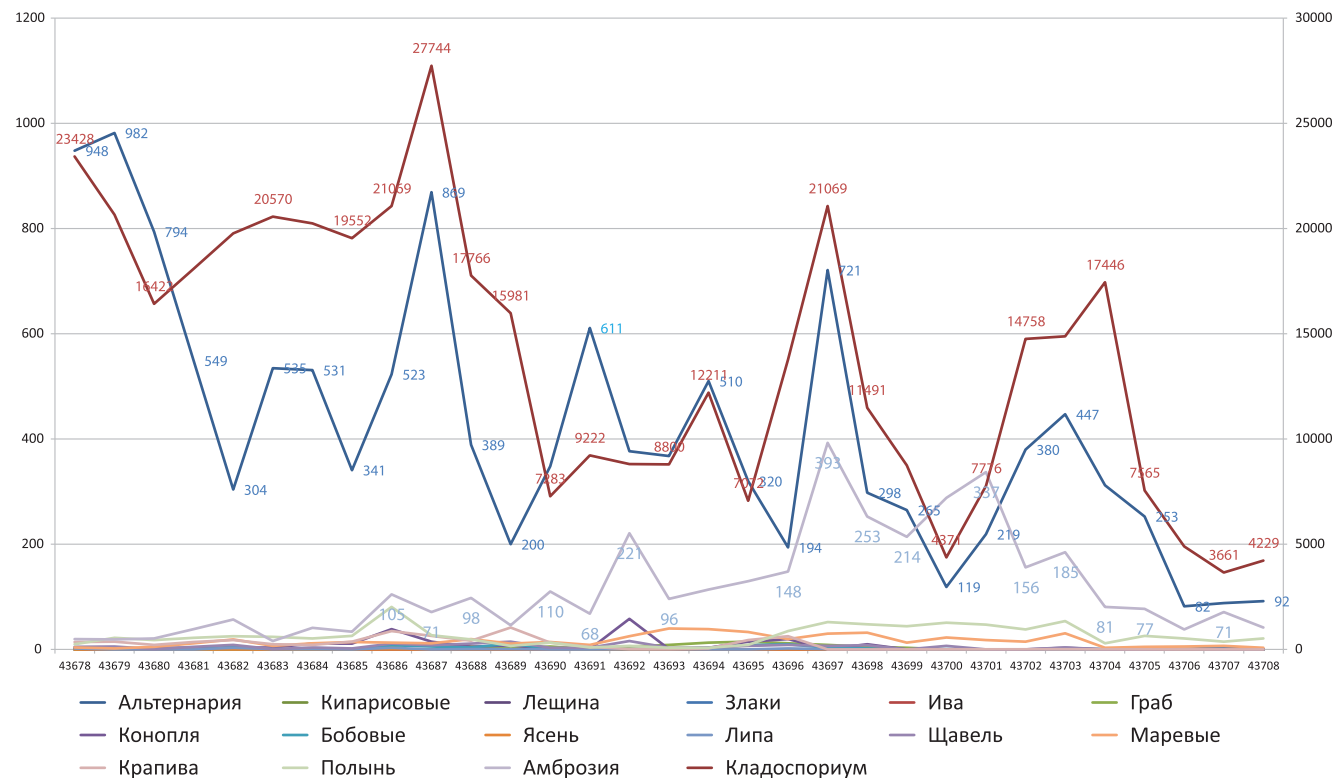
Для диагностики грибковой сенсибилизации на территории России используется анализ крови на аллерген специфические иммуноглобулины E (allergen specific immunoglobulins E, asIgE) к различным грибковым аллергенам. В последнее время широкое распространение получила компонентная диагностика аллергических заболеваний.

Нами было проведено клиническое простое выборочное одномоментное несравнительное наблюдательное исследование по выявлению спектра сенсибилизации у больных сезонным аллергическим ринитом. Критерии включения: мужчины и женщины

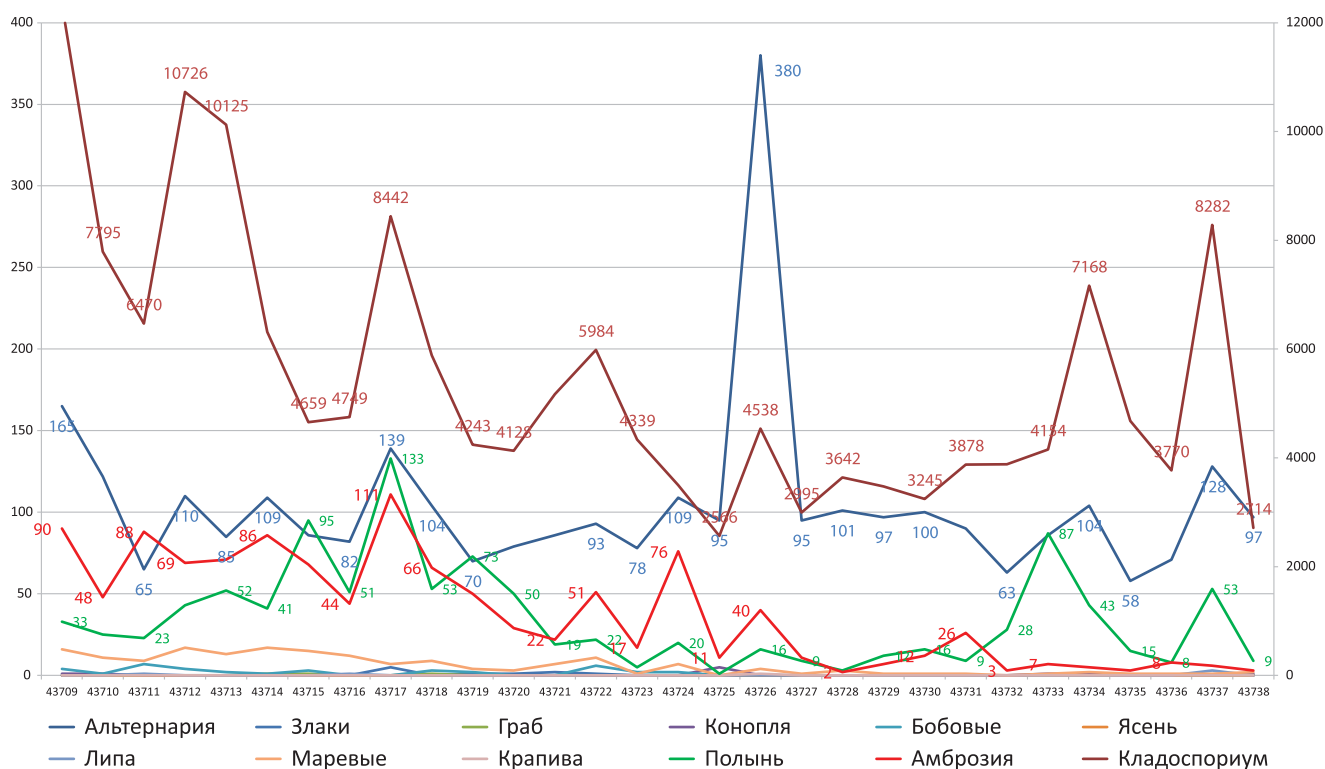
Июль, 2019



Август, 2019



Сентябрь, 2019



Октябрь, 2019

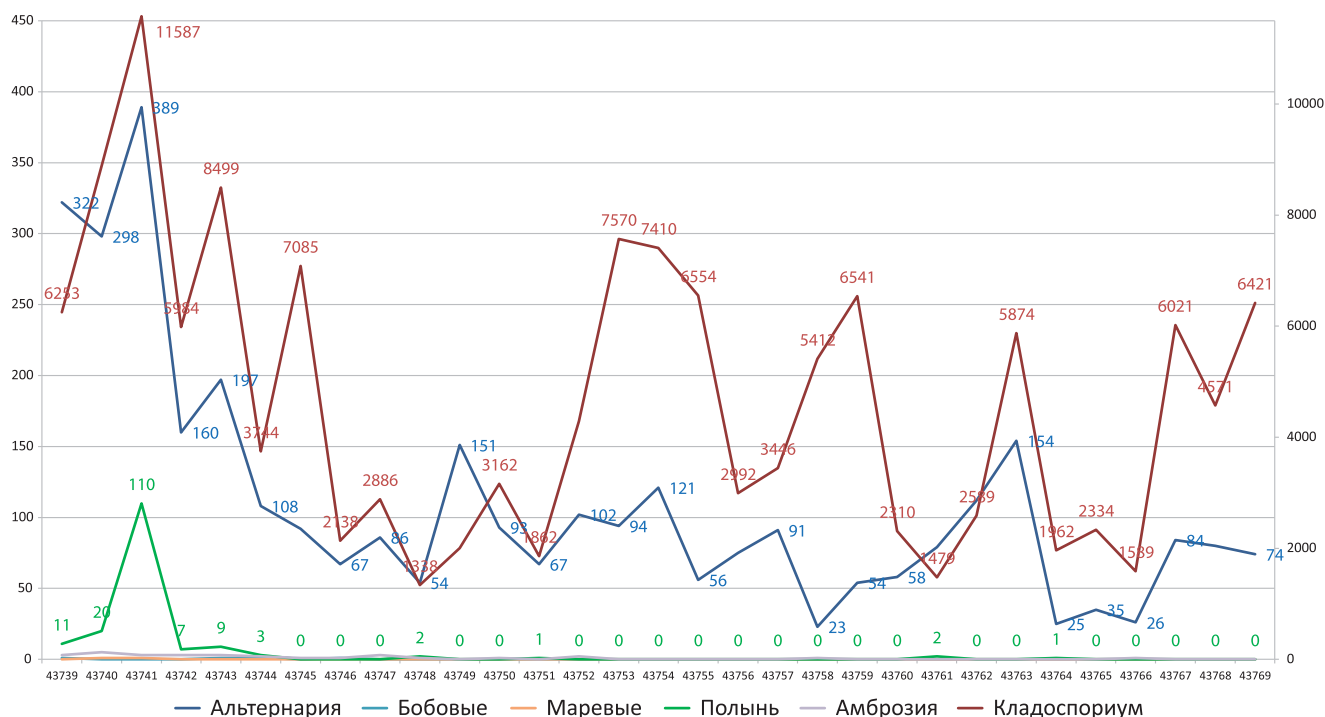


Рис. 3. Концентрация пыльцы отдельных таксонов и спор грибов в атмосферном воздухе в июле-октябре 2019 г. в Ростове-на-Дону.

Fig. 3. Concentrations of pollen of individual taxa and fungal spores in atmospheric air in July, August, September and October 2019 in Rostov-on-Don.

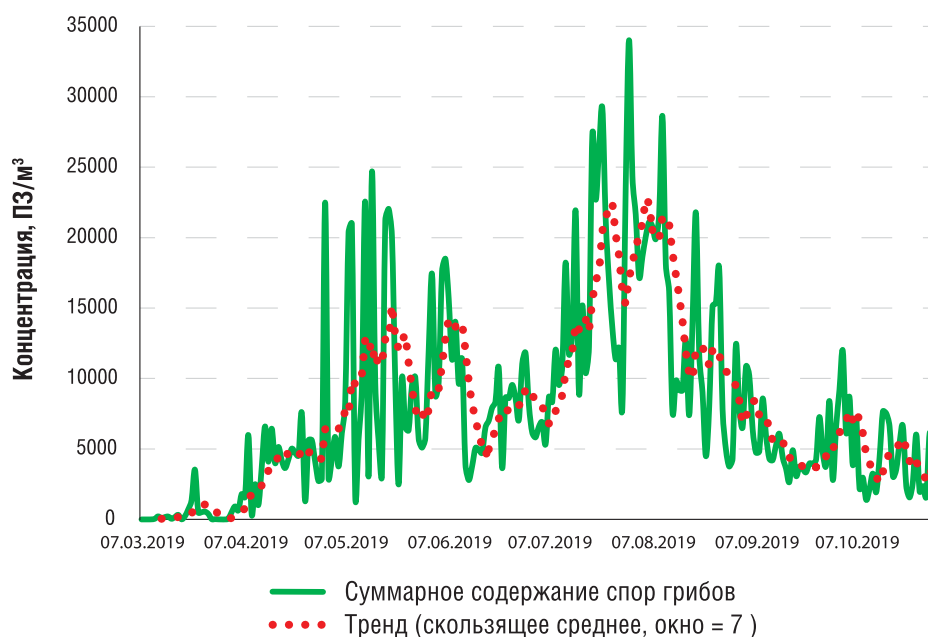


Рис. 4. Суммарное содержание спор грибов за период наблюдения (март-октябрь) 2019 г. в Ростове-на-Дону.

Fig. 4. The total content of fungal spores for the observation period (March-October) 2019 in Rostov-on-Don.

($n=671$) в возрасте 18–65 лет, больные аллергическим ринитом. Критериев исключения не было. В процессе сбора анамнеза определено, что сезонным аллергическим ринитом страдало 53,8% ($n=361$) пациентов, круглогодичным аллергическим ринитом — 34,4% ($n=231$); у 11,7% ($n=79$) пациентов сенсibilизация не выявлена. С целью этиологической верификации диагноза проведена молекулярная алергодиагностика с помощью ImmunoCap-100 (совместно с медицинским центром «АллергоДон»). Положительными результатами считали значения $asIgE \geq 0,35$ kU/l; с учётом данных истории болезни каждого пациента выявляемая сенсibilизация была клинически релевантной. Получены следующие результаты: среди пациентов с сезонным аллергическим ринитом преобладали больные с сенсibilизацией к амброзии (w230, nAmb a 1) — 13,0% ($n=85$), альтернатрии (m229, rAlt a 1) — 11,6% ($n=78$), полыни (w231, nArt v 1) — 8,9% ($n=60$); на четвёртом месте — сенсibilизация к луговым травам (g213, rPhl p 1 / rPhl p 5b) — 7,6% ($n=51$), на 5-м — к берёзе (t215, rBet v 1) — 3,6% ($n=24$); отмечена кросс-реактивность в ряде случаев: к луговым травам (g214, rPhl p 7 / rPhl p 12) — 0,9% ($n=6$), берёзе (t213, rBet v 2 / rBet v 4) — 0,3% ($n=2$). При этом компонентная диагностика к *C. herbarum* (Cla h 8, Cla h 6, Cla h 3) не проводилась, но данные нашего аэропалеонтологического мониторинга (выявившие чрезвычайно высокие уровни концентрации *Cladosporium*) диктуют необходимость изучения аллергена *C. herbarum* и его влияние на возникновение и течение аллергического ринита и бронхиальной астмы. При этом известная перекрёстная реактивность между *A. alternata* и *C. herbarum* из-за наличия

гомологичных аллергенов (Alt a 1 и Cla h 3) повышает актуализацию этой проблемы, так как Alt a 1 — основной аллерген *A. alternata* — связан с развитием бронхиальной астмы. Следует отметить, что отсутствие в нашем исследовании сенсibilизации у 11,7% больных с выраженными клиническими симптомами аллергического ринита, возможно, было связано с отсутствием причинно-значимого аллергена (в том числе *C. herbarum*), а также необходимостью включения в клиническую практику назальных провокационных проб с целью исключения либо подтверждения локального аллергического ринита.

Приведённое в данной статье исследование демонстрирует удельный вес грибковых аллергенов в структуре этиологически значимых аллергенов при аллергическом рините, а также важность изучения спороношения плесневых грибов в окружающем воздухе, их влияния на развитие и течение аллергического ринита и бронхиальной астмы.

По результатам аэропалеонтологического мониторинга впервые за 47 лет нами был обновлён календарь пыления (результаты палинации растений изложены в соответствующей статье [14]) и спороношения для г. Ростова-на-Дону и Ростовской области. Для этого были отобраны 24 таксона, пыльца которых обладает аллергенными свойствами и преобладает в воздухе на территории г. Ростова-на-Дону и Ростовской области [14], а также включены полученные данные спороношения зафиксированных плесневых грибов (ранее не отражавшиеся в календарях пыления) (рис. 5), что внесло неоспоримый вклад в работу клинических алергологов.

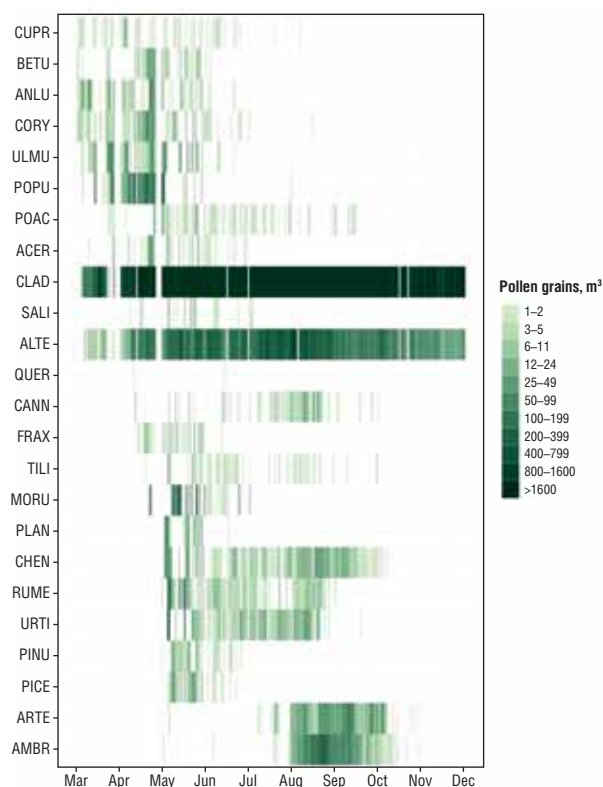


Рис. 5. Календарь пыления растений* и спороношения грибов** для Ростова-на-Дону, 2019.

*Берёза (*Betula*), тополь (*Populus*), сосна (*Pinus*), ель (*Picea*), клён (*Acer*), орешник (*Corylus*), ольха (*Alnus*), ива (*Salix*), ясень (*Fraxinus*), вяз (*Ulmus*), липа (*Tilia*), дуб (*Quercus*), граб (*Carpinus*), шелковица (*Morus*), кипарисовые (*Cupressaceae*), злаки (*Poaceae*), бобовые (*Fabaceae*), подорожник (*Plantago*), шавель (*Rumex*), крапива (*Urtica*), конопля (*Cannabis*), семейство маревых (*Chenopodiaceae*), амброзия (*Ambrosia*), полынь (*Artemisia*); **альтернария (*Alternaria*), кладоспориум (*Cladosporium*).

Fig. 5. The calendar dusting of plants* and sporulation of fungi** for Rostov-on-Don, 2019.

*Birch (*Betula*), Poplar (*Populus*), Pine (*Pinus*), Spruce (*Picea*), Maple (*Acer*), Hazel (*Corylus*), Alder (*Alnus*), Willow (*Salix*), Ash (*Fraxinus*), Elm (*Ulmus*), Linden (*Tilia*), Oak (*Quercus*), Hornbeam (*Carpinus*), Mulberry (*Morus*), Cypress (*Cupressaceae*), Cereals (*Poaceae*), legumes (*Fabaceae*), plantain (*Plantago*), sorrel (*Rumex*), nettle (*Urtica*), hemp (*Cannabis*), hazy family (*Chenopodiaceae*), Ambrosia (*Ambrosia*), wormwood (*Artemisia*); ***Alternaria* (*Alternaria*), *Cladosporium* (*Cladosporium*).

Обсуждение

C. herbarum является типичным видом рода *Cladosporium*; его переносимые по воздуху споры чаще встречаются летом (пиковые концентрации) и осенью, обнаруживаются в помещении, на органических материалах в почве, проявляют себя как растительный паразит. Организм имеет оптимальные условия роста при температуре между +18...+28°C с максимальной температурой роста между +28...+32°C при pH 6 [6, 11]. Спорообразование во влажных условиях выше, чем в сухих. Споры *C. herbarum* легко рассеиваются

в воздушных потоках, усиливающих его действие в качестве грибкового аллергена дыхательных путей, что является одной из основных грибковых причин аллергического ринита и бронхиальной астмы в западном полушарии [4].

Было идентифицировано более 60 антигенов *C. herbarum*, из них 36 ассоциированы с антителами изотипа IgE сыворотки крови пациентов [17]. На сегодняшний день описаны следующие аллергенные молекулы *C. herbarum*: Cla h 1; Cla h 2; Cla h 3 (альдегид дегидрогеназа); Cla h 4, общеизвестен как Cla h 5 (рибосомальная РНК P2); Cla h 6 (энолаза); Cla h 7 (УСР4-белок); Cla h 8 (маннитолдегидрогеназа); Cla h 9 (вакуольная сериновая протеаза); Cla h 10 (альдегиддегидрогеназа); Cla h 12 (рибосомальная РНК P1); Cla h abH (альфа/бета гидролаза); Cla h8 CSP (белок холодового шока); Cla h GST (глутатион-S-трансфераза); Cla h HCh1 (гидрофобин); Cla h HSP70 (белок теплового шока 70); Cla h NTF2 (ядерный транспортный фактор 2); Cla h TCTP (трансляционно-контролируемый опухолевый белок, или фактор высвобождения гистамина, HRF, TCTP). Надо отметить, что вышеуказанный Cla h 5 (рибосомальный P2-белок, ранее обозначаемый как Cla h 4), демонстрирует 60% гомологии аминокислотной последовательности с другими рибосомальными протеинами P2 [17]. Преобладающий мажорный аллерген *Cladosporium* был идентифицирован после определения NADP-зависимой маннитолдегидрогеназы (Cla h 8), определяемой антителами изотипа IgE у 57% сенсibilизированных к *Cladosporium* пациентов [18].

Споры *Aternaria* способны разноситься ветром на многие сотни километров, в результате чего определяются как в окружающем воздухе, так и в составе домашней пыли [4]. Источником спор *A. alternata* рассматривают гниющие части растений, птичьих гнёзд, семян зерновых культур, почву [4]. Оптимальными условиями для спороношения является температура от +25 до +30°C, ветреность, повышенные влажность и плодородие почвы [3, 11]. Эти особенности объясняют сезонный пик концентрации спор гриба в воздушной среде во время листопада (в конце лета и начале осени). В высокой концентрации аллергены *A. alternata* находят в биоаэрозоле предприятий, перерабатывающих сельскохозяйственную продукцию (древесину, зерно), занимающихся обработкой меха, а также в воздухе теплиц [4]. Кроме того, источником аллергена могут явиться лёгочные грибковые инфекции и локализованные кожные инфекции, например, у больных, которые длительно получают глюкокортикостероидную терапию, и более всего у лиц с иммунодефицитными состояниями [4]. Доказана связь сенсibilизации к антигенам *A. alternata* с развитием и тяжестью

течения бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита [4]. На настоящий момент имеется описание 11 аллергенов экстракта *A. alternata*, при этом Alt a 1 и Alt a 2 идентифицировали как видоспецифические (мажорные) аллергены *A. alternata*, остальные — как перекрёстно-реактивные [19]. Alt a 1 является основным мажорным аллергеном, реагирующим с IgE-сывороткой более чем 90% сенсibilизированных к *Alternaria* пациентов [19]. Alt a 2 (альдегиддегидрогеназа) определяется IgE-антителами у 61% людей [19], страдающих аллергией к *Alternaria*. Известно также о наличии минорных аллергенов *A. Alternata*, в частности Alt a 3 (белок теплового шока), Alt a 4, Alt a 5 (энолаза, ранее известная как Alt a 11), Alt a 6 (высококонсервативные грибковые аллергены энолазы), Alt a 7, Alt a 10, Alt a 12, Alt a 70kD и Alt a NTF2 (ядерный транспортный фактор 2) [20]. Таким образом, важными компонентами аллергенов *A. alternata* являются Alt a 1 и Alt a 6 с учётом их способности вызывать первичную сенсibilизацию (Alt a 1) или объяснять перекрёстную реактивность (Alt a 6) [20].

Между *Aternaria* и *Cladosporium* наблюдается перекрёстная реактивность в результате наличия гомологичных аллергенов (Alt a 10 и Cla h 3), альдегиддегидрогеназы (Alt a 6 и Cla h 4), рибосомальной РНК Р2 (Alt a 7 и Cla h 5), белка *Saccharomyces cerevisiae* (YCP4); Alt a 11 и Cla h 6 (энолаза, мажорный аллерген) [21]. При этом доказано, что энолаза из *S. cerevisiae* (пекарские дрожжи) имеет высокую перекрёстную реактивность к другим грибковым энолазам, в частности *C. herbarum*, *A. alternata*, *Candida albicans* и *Aspergillus fumigates* [22]. Энолаза из Nev b 9, находящаяся в латексе, характеризуется перекрёстной реактивностью с энолазами *C. herbarum* и *A. alternata* [17, 23], что необходимо учитывать при этиологической верификации аллергического заболевания.

Выявленный нами в ходе исследования факт совпадения пика концентрации пыльцы 03.10.2019 с пиком концентрации спор грибов в этот день (*Cladosporium* 11587 ед/м³, *Alternaria* 389 ед/м³), а также совпадение этого обстоятельства с прошедшим за несколько часов до этого грозвым дождём согласуется с результатами нескольких исследований у детей и взрослых, которые показали, что увеличение количества спор в атмосфере было связано со значительным увеличением числа больных с симптомами астмы и экстренных посещений неотложной помощи [24, 25]. При грозвой аллергии увеличивается концентрация аллергенного белка, в связи с чем мы планируем проанализировать имеющиеся у нас результаты почасового определения пыления/спороношения в этот день и исследовать возможность дальнего транспорта пыльцы и спор, с учётом существующих доказа-

тельств того, что увеличение концентрации спор плесени может играть роль при грозвой астме — явлении, характеризующиеся резким увеличением числа обращений в больницы пациентов, страдающих астмой, после гроз. В частности, канадское исследование показало, что количество спор грибов удвоилось, а число случаев неотложной помощи при астме у детей возросло более чем на 15% за сутки во время гроз, в то время как концентрация пыльцы и других загрязнителей воздуха осталась неизменной [26]. Эти исследования показывают, что атмосферная плесень также может быть фактором риска развития и обострения астмы. Исходя из этого, мы посчитали уместным демонстрацию вышеуказанного клинического несравнительного наблюдательного исследования по выявлению спектра сенсibilизации у больных сезонным аллергическим ринитом, которое экспонирует возможный удельный вес грибковых аллергенов (*Cladosporium*, *Alternaria*) в структуре причинно-значимых аллергенов при аллергическом рините. Это исследование ещё раз подтвердило ценность изучения спороношения плесневых грибов в окружающем воздухе, их роли в формировании и течении аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Выводы

Грибковые аллергены играют большую роль в формировании спектра сенсibilизации у пациентов с алергопатологией. Процесс размножения грибов во многом зависит от климатогеографических, метеорологических, специфических особенностей окружающей среды. Аэропалинологический мониторинг, проведённый в Ростове-на-Дону в 2019 г. (март-октябрь), обнаружил следующие особенности.

1. Наличие спор плесневых грибов в атмосферном воздухе фиксируется на протяжении всего периода наблюдения. Основные споры, выявленные в воздушной среде, представлены грибами рода *Cladosporium* и *Alternaria*. Отмеченное нами спороношение данных плесневых грибов уже в марте, после схода снежного покрова, опровергает найденные нами в доступных литературных источниках утверждения о начале образования спор *Cladosporium* и *Alternaria* в регионе с мая месяца [3, 5]; зафиксированные нами уровни концентрации *Cladosporium* превышали указываемые во многих литературных источниках показатели в 2 раза [3, 5].
2. Спорношение плесневых грибов родов *Cladosporium* и *Alternaria*, наблюдаемое весь период вегетации растений в регионе, может быть причиной развития респираторной аллергии у пациентов Ростовской области с пиком клинических проявлений в июле-сентябре.

3. Синхронный период цветения растений и спороношения микромицетов увеличивает антигенную нагрузку [14], содействуя усугублению сенсibilизации и развитию аллергопатологии у населения Ростовской области с трансформацией в более тяжёлые формы [14]; способствует расширению причинно-значимых аллергенов и микст-сенсibilизации [14].
4. Принимая во внимание, что сенсibilизация плесневыми грибами является мощным фактором риска развития тяжёлого аллергического ринита и бронхиальной астмы, а также доминирование летучих спор *C. herbarum* в атмосфере, выявленное при аэропалеонтологическом мониторинге, рекомендуется дальнейшее изучение аллергена *C. herbarum* и его влияния на возникновение и течение аллергического ринита и бронхиальной астмы.
5. С целью дифференциально-диагностического подхода и этиотропного подбора аллергенной иммунотерапии необходимо в обязательном порядке выявлять сенсibilизацию к плесневым грибам, для чего требуется внести изменения в стандарты оказания медицинской помощи населению Ростовской области.
6. При исследовании спектра сенсibilизации у больных аллергическим ринитом следует проводить назальные провокационные тесты с целью исключения/подтверждения локального аллергического ринита.
7. Представляется интересным выявить результаты спороношения в течение непрерывного календарного года, включая ноябрь-февраль.

Заключение

Таким образом, проведённое нами исследование стало начальным этапом динамического наблюдения за качественным и количественным составом аллергенов воздушной среды региона, в том числе доминирующих грибковых аллергенов в воздушной среде региона, представленных родами *Cladosporium* и *Alternaria*. Нами обновлён календарь пыления растений и спороношения грибов рода *Cladosporium* и *Alternaria* для г. Ростова-на-Дону и Ростовской области. Данный календарь, составленный для региона в 2019 г., становится одним из предупредительных инструментов практической аллергологии, который позволит пациентам планировать свой ритм жизни, тем самым самостоятельно прогнозировать течение пыльцевой и грибковой аллергии, а врачам, с учётом знаний почасовой оценки концентрации пыльцы и спор грибов с параллельным мониторингом метеорологических условий, позволит уменьшить количество обострений аллергических заболеваний и вызовов бригад скорой помощи.

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. Э.В. Чурюкина, Е.В. Назарова — концепция и дизайн исследования, написание текста; Э.В. Чурюкина — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Е.В. Назарова — редактирование. 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).

Authors' contribution. E.V. Churyukina, E.V. Nazarova — research concept and design, text writing; E.V. Churyukina — material collection and processing, statistical data processing; E.V. Nazarova — 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.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Е.Э. Северовой и Е.А. Голошубовой за помощь в работе.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to E.E. Severova, E.A. Golosubova for their help in the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care. Ed. J. Agache, C.A. Akdis, T. Chivato, et al. Publisher EAACI; 2018, 152 p.
2. Gibson G.J., Loddenkemper R., Lundbäck B., Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. European Respiratory Society Journals Ltd; 2003. P. 34–43. doi: 10.1183/09031936.00105513
3. Маянский А.Н., Заславская М.И., Салина Е.В. Введение в медицинскую микологию. Нижний Новгород: НГМА, 2003. 54 с.
4. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л., Кулага С.М. Аллергия и грибковые болезни. Руководство для врачей. Луганск: Элтон-2, 2005. 520 с.
5. McLaughlin D.J., McLaughlin E.G., Lemke P.A. Systematics and evolution. Research Gate GmbH; 2001. doi: 10.1007/978-3-662-10189-6

6. Царев С.В. Аллергия к микромицетам // Российский аллергологический журнал. 2010. № 1. С. 5–16.
7. Katial R.K., Zhang Y., Jones R.H., Dyer P.D. Atmospheric mold spore counts in relation to meteorological parameters // *Int J Biometeorology*. 1997. Vol. 41. P.17–22. doi: 10.1007/s004840050048
8. Freye H.B., King J., Litwin C.M. Variations of pollen and mold concentrations in 1998 during the strong El Nino event of 1997–1998 and their impact on clinical exacerbations of allergic rhinitis, asthma, and sinusitis // *Allergy Asthma Proc*. 2001. Vol. 22, N 4. P. 239–247.
9. Corden J.M., Millington W.M. The long-term trends and seasonal variation of the aeroallergen *Alternaria* in Derby, UK // *Aerobiologia*. 2001. Vol. 17. P. 127–136. doi: 10.1023/A:1010876917512
10. Wolf J., O'Neill N.R., Rogers C.A., et al. Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria* alternate sporulation and total antigen production // *Environ Health Perspect*. 2010. Vol. 118, N 9. P. 1223–1238. doi: 10.1289/ehp.0901867
11. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Курбачева О.М. и др. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона // Российский аллергологический журнал. 2014. № 2. С. 25–32.
12. Rodriguez-Rajo F.J., Iglesias I., Jato V. Variation assessment of airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores at different bioclimatical conditions // *Mycol Res*. 2005. Vol. 109, N 4. P. 497–507. doi: 10.1017/s0953756204001777
13. Перевозная И.Г. Социально-эколого-экономическое благополучие Ростовской области в условиях посттрансформационной динамики // *Тerra economicus*. 2010. Т. 4, № 8. С. 139–146.
14. Чурюкина Э.В., Уханова О.П., Голошубова Е.А. Аэропалеонтологический мониторинг воздушной среды в Ростовской области: результаты сезона палинации 2019 года // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 4, № 17. С. 57–65. doi: 10.36691/RJA1387.
15. Принципы и методы аэропалеонтологических исследований / под ред. Н.Р. Мейер-Меликян, Е.Э. Северовой. Москва: Медицина, 1999. 48 с.
16. Dziado L.K., Bush R.K. Assessment and control of fungal allergen // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001. Vol. 1, N 5. P. 455–460. doi: 10.1007/s11882-001-0033-3
17. Aukrust L. Crossed radioimmuno-electrophoretic studies of distinct allergens in two extracts of *Cladosporium herbarum* // *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1979. Vol. 58, N 4. P. 375–390. doi: 10.1159/000232217
18. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B., et al.; European community respiratory health survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey // *BMJ*. 2002. Vol. 325, N 7361. P. 411–414. doi: 10.1136/bmj.325.7361.411
19. Moreno A., Pineda F., Alcover J., et al. Orthologous allergens and diagnostic utility of major allergen *alt a 1* // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016. Vol. 8, N 5. P. 428–437. doi: 10.4168/aair.2016.8.5.428
20. Twaroch T.E., Curin M., Sterflinger K., et al. Specific antibodies for the detection of *alternaria* allergens and the identification of cross-reactive antigens in other fungi // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 170, N 4. P. 269–278. doi: 10.1159/000449415
21. Weber R.W. Cross-reactivity of plant and animal allergens // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001. Vol. 21, N 2-3. P.153–202. doi: 10.1385/CRIAI:21:2-3:153
22. Simon-Nobbe B., Probst G., Kajava A.V., et al. IgE-binding epitopes of enolases, a class of highly conserved fungal allergens // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 106, N 5. P. 887–895. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-2-119-124
23. Wagner S., Breiteneder H., Simon-Nobbe B., et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression // *Eur J Biochem*. 2000. Vol. 267, N 24. P. 7006–7014. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01801.x
24. Dales R.E., Cakmak S., Burnett R.T., et al. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Vol. 162, N 6. P. 2087–2090. doi: 10.1164/ajrcem.162.6.2001020
25. Aggarwal A.N., Chakrabarti A. Does climate mould the influence of mold on asthma? // *Lung India*. 2013. Vol. 30, N 4. P. 273–276. doi: 10.4103/0970-2113.120594
26. Dales R.E., Cakmak S., Judek S., et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma // *Chest*. 2003. Vol. 123, N 3. P. 745–750. doi: 10.1378/chest.123.3.745

REFERENCES

1. EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care. Ed. J. Agache, C.A. Akdis, T. Chivato, et al. Publisher EAACI; 2018, 152 p.
2. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. European Respiratory Society Journals Ltd; 2003. P.34–43. doi: 10.1183/09031936.00105513
3. Mayansky AN, Zaslavskaya MI, Salina EV. Introduction to medical mycology. Nizhny Novgorod: NGMA; 2003. 54p. (In Russ).
4. Kulaga VV, Romanenko IM, Afonin SL, Kulaga SM. Allergy and fungal diseases. A guide for doctors. Lugansk: Elton-2; 2005. 520 p. (In Russ).
5. McLaughlin DJ, McLaughlin EG, PA Lemke. Systematics and Evolution. ResearchGate GmbH; 2001. doi: 10.1007/978-3-662-10189-6
6. Tsarev SV. Allergy to micromycetes. *Russian Allergological Journal*. 2010;(1):5–16. (In Russ).
7. Katial RK, Zhang Y, Jones RH, Dyer PD. Atmospheric mold spore counts in relation to meteorological parameters. *Int J Biometeorology*. 1997;41:17–22. doi: 10.1007/s004840050048
8. Freye HB, King J, Litwin CM. Variations of pollen and mold concentrations in 1998 during the strong El Nino event of 1997–1998 and their impact on clinical exacerbations of allergic rhinitis, asthma, and sinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22(4):239–247.
9. Corden JM, Millington WM. The long-term trends and seasonal variation of the aeroallergen *Alternaria* in Derby, UK. *Aerobiologia*. 2001;17:127–136. doi: 10.1023/A:1010876917512
10. Wolf J, O'Neill NR, Rogers CA, et al. Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria* alternate sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1223–1238. doi: 10.1289/ehp.0901867
11. Ilina NI, Luss LV, Kurbacheva OM, et al. Influence of climatic factors on the spectrum and structure of allergic dis-

- eases on the example of the Moscow region. *Russian Allergological Journal*. 2014;(2):25–32. (In Russ).
12. Rodriguez-Rajo FJ, Iglesias I, Jato V. Varition assessment of airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores at different bioclimatical conditions. *Mycol Res*. 2005;109(4):497–507. doi: 10.1017/s0953756204001777
 13. Perevoznaya IG. Socio-ecological and economic well-being of the Rostov region in the conditions of post-transformation dynamics. *Terra economicus*. 2010;4(8):139–146. (In Russ).
 14. Churyukina EV, Ukhanova OP, Goloshubova EA. Aeropalinological monitoring of the air environment in the Rostov region: results of the 2019 palination season. *Russian Allergological Journal*. 2020;4(17):57–65. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1387
 15. Principles and methods of aeropalinological research. Ed. by N.R. Meyer-Melikyan, E.E. Severova. Moscow: Meditsina; 1999. 48 p. (In Russ).
 16. Dziado LK, Bush RK. Assessment and control of fungal allergen. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(5):455–460. doi: 10.1007/s11882-001-0033-3
 17. Aukrust L. Crossed radioimmunolectrophoretic studies of distinct allergens in two extracts of *Cladosporium herbarum*. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1979;58(4):375–390. doi: 10.1159/000232217
 18. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al.; European community respiratory health survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ*. 2002;325(7361):411–414. doi: 10.1136/bmj.325.7361.411
 19. Moreno A, Pineda F, Alcover J, et al. Orthologous allergens and diagnostic utility of major allergen alt a 1. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(5):428–437. doi: 10.4168/aair.2016.8.5.428
 20. Twaroch TE, Curin M, Sterflinger K, et al. Specific antibodies for the detection of alternaria allergens and the identification of cross-reactive antigens in other fungi. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(40):269–278. doi: 10.1159/000449415
 21. Weber RW. Cross-reactivity of plant and animal allergens. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;21(2-3):153–202. doi: 10.1385/CRIAI:21:2-3:153
 22. Simon-Nobbe B, Probst G, Kajava AV, et al. IgE-binding epitopes of enolases, a class of highly conserved fungal allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):887–895. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-2-119-124
 23. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem*. 2000;267(24):7006–7014. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01801.x
 24. Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, et al. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children’s hospital. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2087–2090. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2001020
 25. Aggarwal AN, Chakrabarti A. Does climate mould the influence of mold on asthma? *Lung India*. 2013;30(4):273–276. doi: 10.4103/0970-2113.120594
 26. Dales RE, Cakmak S, Judek S, et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma. *Chest*. 2003;123(3):745–750. doi: 10.1378/chest.123.3.745

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 344022, Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, д. 29;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>;
eLibrary SPIN: 8220-1439; e-mail: echuryukina@mail.ru

Соавтор:

Назарова Евгения Валерьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Ella V. Churyukina, MD, Cand. Sci. (Med.),
Assistant Professor;
address: 29, Nakhichevansky lane, 344022 Rostov on Don,
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>;
eLibrary SPIN: 8220-1439; e-mail: echuryukina@mail.ru

Co-author:

Evgeniya V. Nazarova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1427>

Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга

© Т.С. Лепешкова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. В последние десятилетия во всём мире регистрируется увеличение числа больных, страдающих пищевой аллергией и пищевой анафилаксией. На сегодняшний день нет точных эпидемиологических данных по пищевой анафилаксии. Анафилаксия — это острая потенциально жизнеугрожающая патологическая реакция системной гиперчувствительности с различными клиническими симптомами, которая может быть зашифрована под разными диагнозами и состояниями. Её острое начало и преходящий характер затрудняют получение проспективных данных. Реальным представляется проведение ретроспективных исследований с помощью анкетного анализа для выявления детей, перенёсших подобные реакции, с целью их дальнейшего обследования и наблюдения.

ЦЕЛЬ — изучить распространённость пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведено анкетирование 5000 родителей, имеющих детей в возрасте от 2 до 17 лет, которые посещают детские дошкольные или школьные общеобразовательные учреждения (ДОУ) города. ДОУ выбирали случайным образом. Анкетирование родителей было анонимным и добровольным. Родителям предлагали ответить на вопросы анкеты, связанные с наличием признаков поражения кожи, симптомов бронхообструкции, рецидивирующего ринита или пищевой аллергии у их детей. За основу разработанной анкеты был взят переведённый на русский язык опросник ISAAC (1999). В анкетах родители указывали только те симптомы, которые возникали у детей на фоне соматического здоровья при нормальной температуре тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего было проанализировано 2400 анкет: 1196 анкет родителей мальчиков (49,9%) и 1204 анкет родителей девочек (50,1%) в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст $10,31 \pm 0,30$ года). По анкетным данным, высыпания на коже у 17% детей имели связь с продуктами: наиболее часто это были облигатные аллергены и гистаминолибераторы. Связь персистирующего ринита с употреблением молока / рыбы / фруктов / орехов отметили у своих детей 6,8% родителей. Симптомы затруднения дыхания после употребления рыбы / коровьего молока / орехов описали родители 2,7% детей. Связь уртикарных проявлений с продуктами питания описана в ответах 194 (8,1%) родителей. По анкетным данным, симптомы анафилаксии на продукты питания в анамнезе установлены у 0,96% детей. В изучаемой когорте было выявлено, что в 0,3% случаев анафилактические реакции происходили на коровье молоко, в 0,12% — на куриное яйцо и фрукты, в 0,08% — на пшеницу, орехи, рыбу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты эпидемиологических исследований помогают понять степень распространённости и характер аллергических заболеваний в регионе. Кроме того, выявление детей, перенёсших эпизоды пищевой анафилаксии, позволяет осуществлять динамическое наблюдение и своевременное лечение, профилируя, таким образом, повторные эпизоды пищевой анафилаксии у означенной категории пациентов.

Ключевые слова: пищевая аллергия; пищевая анафилаксия; дети; эпидемиология

Для цитирования: Лепешкова Т.С. Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 46–54. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1427>

Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg

© T.S. Lepeshkova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In recent decades, the number of patients experiencing food allergies and food anaphylaxis has been increasing worldwide. However, at present, epidemiological data on this problem are unclear. Anaphylaxis is an acute, potentially life-threatening pathological reaction of systemic hypersensitivity with various clinical symptoms, which can

be coded under different diagnoses and conditions. Its acute onset and transient nature make it difficult to obtain prospective data. Thus, it appears realistic to conduct retrospective studies using a questionnaire analysis to identify children who have undergone such reactions for further examination and observation.

AIM: This study aimed to investigate the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the pediatric population of Ekaterinburg.

MATERIALS AND METHODS: A total of 5,000 parents with children aged 2–17 years were surveyed. The children attend preschool or school general educational institutions (children's education institution (ChEI) of the city. ChEIs were randomized, and the parent survey was anonymous and voluntary. Respective parents were asked to complete the questionnaire, which asks them whether their children have skin lesions, wheezing, and clinical presentations of allergic rhinitis or food allergy. The developed questionnaire was based on the ISAC questionnaire translated into Russian. In the questionnaires, the parents gave only those symptoms that arose in children against the background of somatic health at normal body temperature.

RESULTS: A total of 2,400 questionnaires were analyzed: 1,196 questionnaires were filled by parents of boys (49.9%) and 1,204 questionnaires by parents of girls (50.1%) aged 2–17 years (average age 10.31 ± 0.30 years). Data collected from questionnaire revealed that skin rashes in 17% of the children were associated with products: most often, these were obligate allergens and histamine liberators. Additionally, 6.8% of the parents noted that persistent rhinitis in their children was associated with consumption of milk/fish/fruit/nuts. Symptoms of respiratory obstruction after eating fish/cow's milk/nuts were described by parents of 2.7% of the children. Association of urticarial manifestations with food was noticed by parents of 194 (8.1%) children. Moreover, 0.96% of children experienced symptoms of anaphylaxis to food, 0.3% to cow's milk, 0.12% to chicken eggs and fruit, and 0.08% to wheat, nuts, and fish.

CONCLUSIONS: Epidemiological studies help understand the spread and nature of allergic diseases in a region. Moreover, identification of children who have had episodes of food-borne anaphylaxis helps prevent recurrent cases by conducting case follow-up of these patients.

Keywords: food allergy; food anaphylaxis; children; epidemiology

For citation: Lepeshkova TS. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):46–54. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1427>

Статья поступила 13.03.2021
Received: 13.03.2021

Принята к печати 19.04.2021
Accepted: 19.04.2021

Опубликована 28.05.2021
Published: 28.05.2021

Обоснование

Как известно, неблагоприятные реакции, связанные с употреблением пищи, контактом или ингаляцией пищевых продуктов либо пищевых добавок, называют побочными реакциями, вызванными пищевыми продуктами [1]. Основные определения неблагоприятных реакций на пищу, разработанные экспертами проблемной комиссии по номенклатуре Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), включают пищевую гиперчувствительность (любую извращённую реакцию на пищу), пищевую аллергию (реакции гиперчувствительности к пище, обусловленные иммунологическими механизмами) и IgE-опосредованную пищевую аллергию (случаи пищевой аллергии с установленной ролью иммуноглобулина E) [1].

Клинические симптомы пищевой аллергии у детей разнообразны. У одних больных они могут возникать локально в ротовой полости, у других — проявляться в виде симптомов атопического дерматита и/или гастроинтестинальной пищевой аллергии, значительно реже — быть причиной респиратор-

ных симптомов, а в ряде случаев (при симптомах пищевой анафилаксии) подвергать жизнь ребёнка опасности. В развитии симптомов пищевой анафилаксии, как правило, повинна IgE-опосредованная пищевая аллергия [2].

Известно, что провоцирующим фактором анафилактической реакции может стать практически любой пищевой продукт, поэтому своевременное обнаружение клинически значимых аллергенов для сенсibilизированного к ним индивидуума является важной задачей прогноза и профилактики эпизодов системных реакций. Ведущие аллергены, повинные в пищевой аллергии и пищевой анафилаксии, могут отличаться в разных точках мира и существенно варьировать даже в пределах одного государства [3]. Для изучения распространённости и характера пищевой анафилаксии в педиатрической популяции западных стран были проведены несколько популяционных исследований, инициированы многочисленные работы в отделениях неотложной терапии, профильных клиниках и многоцентровых учреждениях [2]. Подвергалась анализу медицинская документация крупных лечебных баз и данные из аптек. В зависимости от дизайна

исследования и изучаемой когорты (возраст, пол, этнические характеристики, критерии постановки диагноза, место проживания) были получены данные, которые зачастую отличались друг от друга [4]. По мнению А. Mugaо с соавт. [5], оценить риск развития анафилаксии в детской популяции на сегодняшний день не представляется возможным из-за отсутствия достаточного числа исследований.

По данным К. Bohlke с соавт. [6], частота анафилаксии в детском и подростковом возрасте находится в диапазоне 10,5–75,1 на 100 тыс. человек в год. Анализ статистической базы данных, проведённый этими же исследователями, с последующей оценкой историй болезни, имевших коды 995.0 и 995.3 согласно МКБ-9 (анафилактический шок и аллергия неспецифическая соответственно), показал, что анафилаксия у детей в возрасте от 0 до 4 лет составляет 9,9 случаев на 100 тыс. в год [6]. Имеются данные, что в педиатрической популяции западных стран клиническая картина пищевой анафилаксии регистрируется приблизительно в 5% случаев [7].

В исследовании S. Braganza и соавт. [8] было показано, что на долю детей с анафилаксией в возрасте до 2 лет приходится до 30% случаев, на детей от 2 до 4 лет — 28%. Описано, что в Канаде число назначений адреналина достигает 0,95% в случаях обращения за экстренной медицинской помощью [9], при этом наибольшее число рекомендаций (5,3%) приходится на мальчиков в возрасте 12–17 мес [9].

Известный факт, что территориально Россия занимает большую площадь, находится в нескольких климатических зонах, а её рельеф может меняться от низменностей до гор, в связи с чем страна имеет колоссальное различие климатических условий и природных ландшафтов, дающих разнообразие флоры и фауны. Род занятий людей, особенности вскармливания и питания детей, привычки и традиции национальной кухни отдельного региона страны существенно влияют на развитие пищевой аллергии и пищевой анафилаксии у населения, в том числе среди детей.

В связи с тем, что проявления пищевой анафилаксии могут быть жизнеугрожающими для пациента и требуют квалифицированной экстренной медицинской помощи, они серьёзным финансовым бременем ложатся на медицинские службы и учреждения отдельно взятой территории. Изучение распространённости пищевой аллергии и пищевой анафилаксии в каждом отдельно взятом субъекте Федерации и выявление детей, перенёсших подобные реакции, с целью их дальнейшего обследования и наблюдения дают бесценную информацию, необходимую для системы здравоохранения региона и страны в целом, о здоровье детей на данной территории.

Цель — изучить распространённость пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное обсервационное выборочное исследование с серийно-случайным отбором.

Критерии соответствия

В анкетировании приняли участие родители детей в возрасте от 2 до 17 лет.

Условия проведения

Анкетирование 5000 родителей, проведённое в детских дошкольных и школьных общеобразовательных учреждениях (ДОУ) г. Екатеринбурга, было анонимным и добровольным. ДОУ выбирали случайным образом, так чтобы охватить все районы города. Родителям предлагали ответить на вопросы, имеются ли у их детей признаки поражения кожи, симптомы бронхообструкции, клинические проявления рецидивирующего ринита и пищевой аллергии. В анкетах родители указывали только те симптомы, которые возникали у детей на фоне соматического здоровья при нормальной температуре тела. Не учитывались симптомы в период острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций, при наличии катаральных явлений у ребёнка, в момент инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта и кожи.

Продолжительность исследования

Анкетирование проведено осенью 2019 года, анкеты собраны и обработаны в январе 2020 года.

Основной исход исследования

Определить распространённость пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга.

Дополнительные исходы исследования

Определить частоту анафилактических реакций у детей г. Екатеринбурга на наиболее часто встречаемые пищевые аллергены (коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, орехи, рыба).

Анализ в подгруппах

По данным официальной статистики (Минздрав г. Екатеринбурга) на 1 января 2020 года, число детского населения города составляло 317 000 человек. Дополнительной задачей было определить примерное количество детей в городе, страдающих пищевой анафилаксией на тот или иной продукт.

Методы регистрации исходов

За основу разработанной анкеты был взят переведённый на русский язык опросник ISAAC (1999) [10].

Этическая экспертиза

Анкета утверждена главным внештатным специалистом аллергологом-иммунологом Уральского федерального округа, доктором медицинских наук, профессором кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Е.К. Бельтюковым.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 10 от 15.12.2017.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: обработку данных проводили методами математической статистики при помощи программных средств Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В январе 2020 года из 5000 анкет заполненными были возвращены 2461 из них, при этом в 1112 (46,3%) на все вопросы родители ответили отрицательно, 1288 (53,7%) содержали утвердительные ответы. Некорректно были заполнены и выбыли из исследования 61 анкета. В результате обработки 2400 анкет получены представленные ниже данные (рис. 1).

Всего проанализировано 1196 (49,9%) анкет мальчиков и 1204 (50,1%) анкеты девочек в возрасте от 2 до 17 лет (см. рис. 1). Средний возраст детей составил $10,31 \pm 0,30$ года.

Основные результаты исследования

По анкетным данным, различные кожные высыпания имели место у 798 (33,3%) детей из 2400, при этом зудящие дерматозы были описаны у 406 (16,9%), а симптомы, характерные для атопического дерматита (зуд, хроническое течение, характерная морфология поражений и локализация), — у 162 (6,75%). Диагноз атопического дерматита, согласно анкетным данным, ранее был установлен у 13 (0,5%) человек. Интересен тот факт, что в 409 (17%) анкетах были указаны продукты, которые, по мнению родителей, усиливали высыпания на коже у детей: главным образом в числе этих продуктов указывались облигатные аллергены и гистаминолибераторы; истинные пищевые аллергены были представлены коровьим молоком, куриным яйцом, орехами, рыбой и в ограниченном числе случаев пшеничной мукой (рис. 2).

Симптомы рецидивирующего ринита, не связанного с инфекционными заболеваниями, родители отметили в 492 (20,5%) случаях. Из анкет стало известно, что у 57 (2,4%) детей ранее врачами был установлен диагноз аллергического ринита, из них в 6,8% случаев родители отметили связь обострения ринита с употреблением молока, рыбы, фруктов или орехов.

Рецидивирующие бронхообструктивные симптомы описаны в 10,2% анкет. Только у 24 (1%) человек имел место ранее выставленный диагноз «бронхиальная астма». Между тем 244 (10,2%) родителя указали на симптомы бронхообструкции, возникающие у детей в сезон цветения или при контакте с животными, на фоне физической нагрузки или в ночное время. У 2,7% детей были указаны

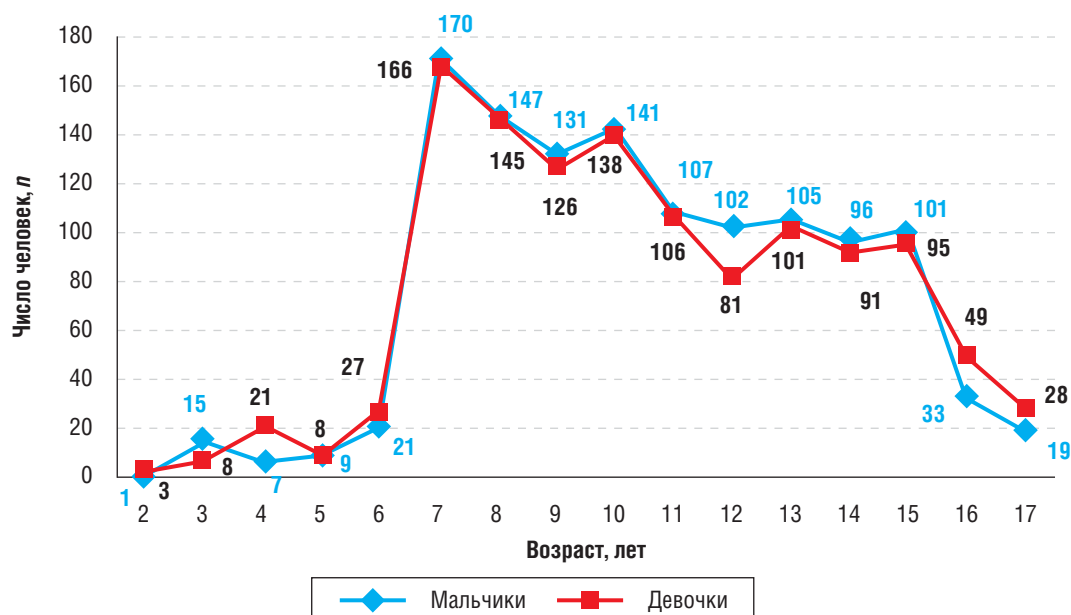


Рис. 1. Возраст и пол детей по данным анкетирования ($n=2400$).

Fig. 1. Age and sex of children as per the questionnaire data ($n=2400$).

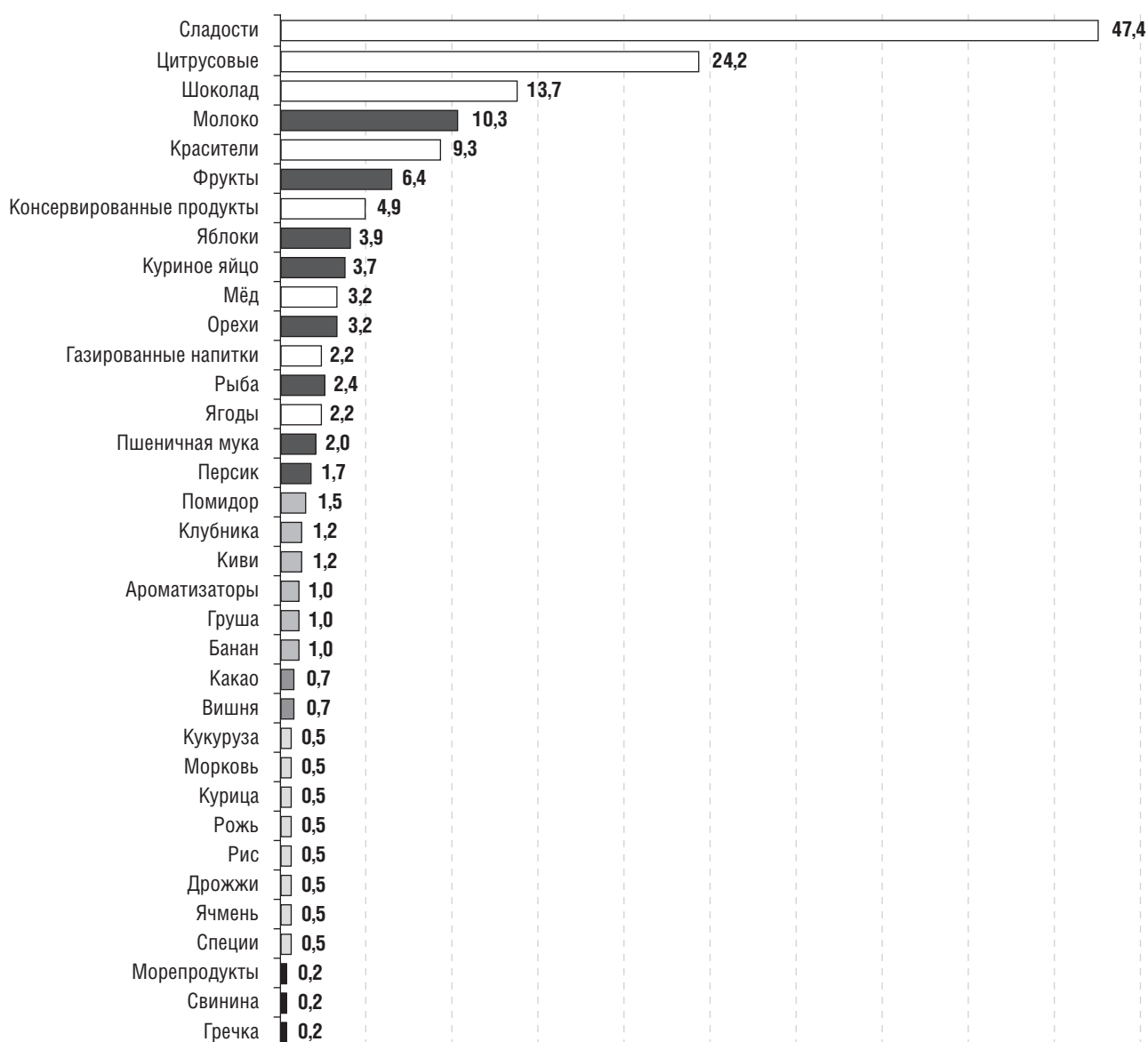


Рис. 2. Продукты питания, усиливающие, по анкетным данным, высыпания на коже у детей ($n=409$), %.

Fig. 2. Food products that, as per the questionnaire data, intensify skin rashes in children ($n=409$), %

симптомы затруднения дыхания после употребления рыбы, коровьего молока или орехов.

Острые реакции на коже у детей в виде уртикарных элементов с ангиоотёками или без них в различные возрастные периоды описаны в 249 (10,4%) анкетах родителей, при этом в 55 (2,3%) случаях данные реакции возникали на лекарственные препараты, вакцины, укусы насекомых или неизвестные триггеры, а 194 (8,1%) респондента заметили связь уртикарных проявлений с продуктами питания. Однако только 91 родитель (45 мальчиков и 46 девочек) чётко указал продукты, повинные в появлении острых уртикарных высыпаний и ангиоотёков (рис. 3). Так, у 1/4 этих детей были замечены реакции на фрукты, у каждого шестого — гиперчувствительность на цитрусовые, у каждого десятого — реакции на орехи или коровье молоко.

Вызов скорой медицинской помощи потребовался в 47,3% случаев уртикарных высыпаний, сопровождавшихся ангиоотёками.

По данным анкет, симптомы анафилаксии имели место у 26 (1,08%) детей (62% мальчиков и 38% девочек), которые в 88,5% случаев были вызваны продуктами питания, а в 11,5% — лекарствами (йод, обезболивающие и вакцинальные препараты). В группе детей с анафилаксией было выявлено, что 80,7% детей имели такие установленные atopические заболевания, как аллергический ринит (61,5%), рецидивирующая аллергическая крапивница (57,7%), бронхиальная астма (46,2%), atopический дерматит (26,9%). Большинство детей имели по два и более atopических диагноза.

Среди детей с пищевой анафилаксией были установлены анафилактические реакции с повторными

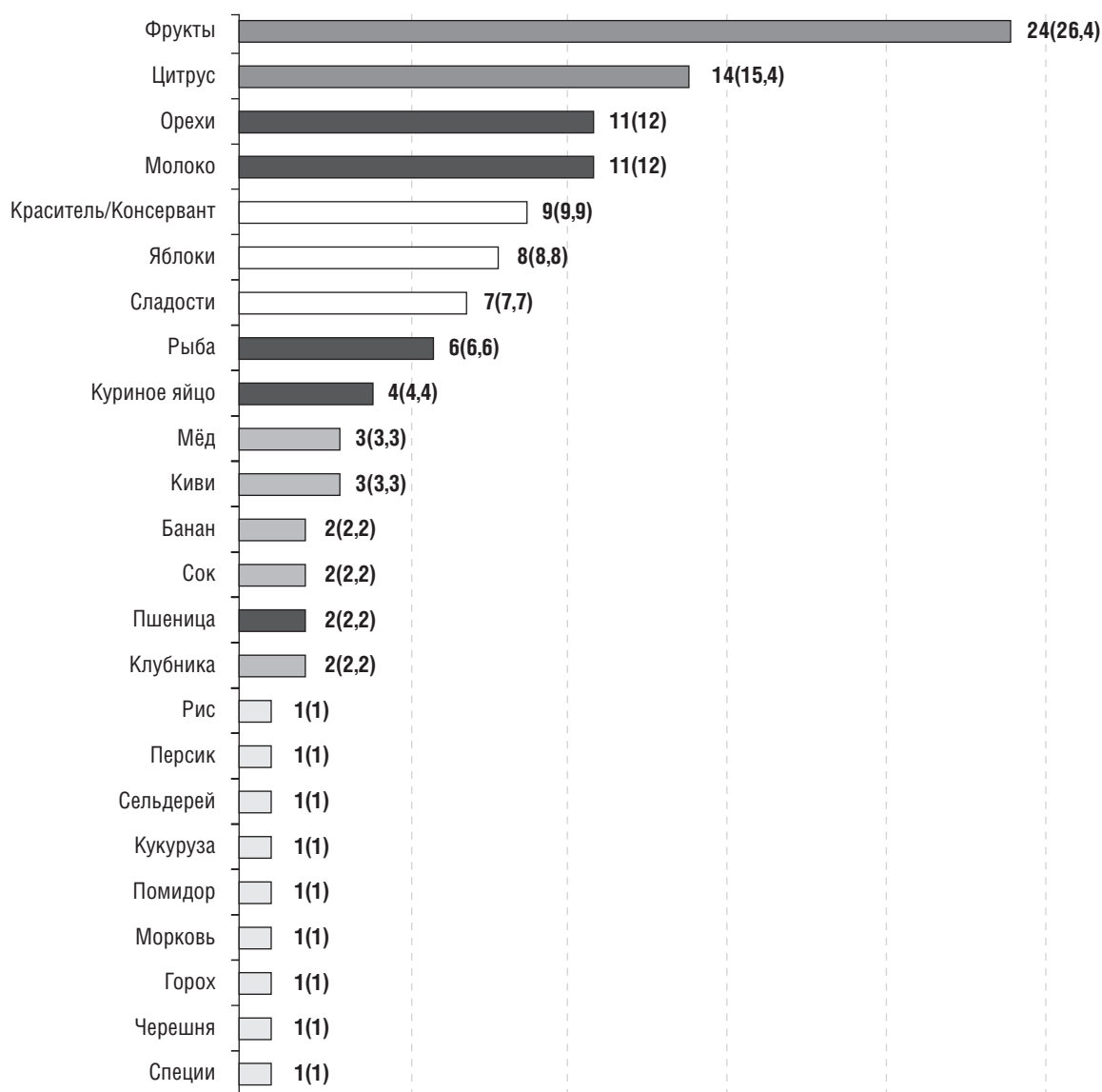


Рис. 3. Продукты питания, вызвавшие, по анкетным данным, индуцирование реакций в виде ангиоотёков и острой крапивницы у детей ($n=91$), %.

Fig. 3. Food products that, as per the questionnaire data, caused angioedema and acute urticaria in children ($n=91$), %

эпизодами. Оказалось, что 79% детей переносили по два (12%), три (5,1%), четыре (0,8%), пять и более (по 5,9%) эпизодов жизнеугрожающих реакций на продукты. Вызов скорой медицинской помощи был осуществлён в 89% случаев пищевой анафилаксии, при этом количество выездных бригад на каждого из этих детей составило в среднем 1,6 раз в год.

В группе детей с пищевой анафилаксией острые симптомы вызывали следующие продукты: в 26,9% — протеины коровьего молока (7 детей в возрасте от 5 до 11 лет), в 11,5% — белки куриного яйца (3 ребёнка от 4 до 11 лет), в 11,5% — фрукты (3 ребёнка от 7–15 лет), в 7,7% — рыба (2 ребёнка 5 и 14 лет), в 7,7% — орехи (2 ребёнка 12 и 14 лет), в 7,7% — пшеница (2 ребёнка 5 и 8 лет), в 3,8% — рис (1 ребёнок 9 лет), мёд (1 ребёнок 10 лет), горох (1 ребёнок 8 лет).

Дополнительные результаты исследования

Анафилактические реакции на продукты были выявлены у 0,96% детей г. Екатеринбурга. По данным официальной статистики на 1 января 2020 года, число детского населения города Екатеринбурга составляло 317 000 человек, т.е. в процессе анкетирования были получены данные по 0,8% детей города. Ориентировочно, острые анафилактические реакции на продукты могут иметь место у 3043 детей города и, вероятно, требовать неотложной помощи. Анафилактические реакции на коровье молоко, по анкетным данным, были выявлены у 0,3% детей города, а значит, возможно, могут иметь место приблизительно у 950 человек в детской популяции Екатеринбурга. Анафилактические реакции на куриное яйцо/фрукты, по данным анкет, установлены

у 0,12% детей, а значит, вероятно, могут проявиться приблизительно у 380 детей города. Анафилактические реакции на пшеницу / рыбу / орехи были определены у 0,08% детей, а значит, возможно, могут быть приблизительно у 250 маленьких пациентов. Другие продукты как триггеры анафилаксии у детей г. Екатеринбурга оказались менее значимы, поэтому реакции на них могут быть только у единичного числа детей.

Обсуждение

По данным официальной статистики на 1 января 2020 года, число детского населения города составило 317 000 человек. В процессе анкетирования получены данные по 0,8% детей города.

Резюме основного результата исследования

Таким образом, по данным анкетирования 2400 родителей, симптомы пищевой анафилаксии были установлены у 0,96% детей г. Екатеринбурга. Пищевая анафилаксия на коровье молоко выявлена в 0,3% случаев, на куриное яйцо и фрукты — в 0,12%, на пшеницу, орехи и рыбу — в 0,08%. По проанализированным анкетам не выявлено детей с пищевой анафилакцией на арахис, сою, креветки и морепродукты.

Обсуждение основного результата исследования

Рост числа пациентов, страдающих пищевой аллергией и пищевой анафилакцией, заставляет исследователей изучать данную проблему. Пищевая анафилаксия как нозология приобретает важное место в силу своей клинической и социальной значимости, поскольку является тем заболеванием, которое может протекать тяжело или крайне тяжело, угрожая пациенту фатальным исходом. Провоцирующим фактором анафилактической реакции может стать практически любой пищевой продукт, поэтому своевременная идентификация клинически значимых пищевых триггеров является важной задачей профилактики повторных эпизодов анафилаксии.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в США, свидетельствуют о том, что анафилаксия является относительно распространенной проблемой, затрагивая от 0,05 до 2% населения (примерно от 50 до 2000 эпизодов на 100 тыс. населения в год) [11]. По нашим данным, симптомы анафилаксии были выявлены у 1,08% человек педиатрической популяции г. Екатеринбурга, при этом пищевая анафилаксия зарегистрирована у 0,96% детей. По полученным нами данным, симптомы пищевой анафилаксии выявлялись у детей дошкольного и школьного возраста, а также подростков. Согласно источникам литературы, пищевая анафилаксия регистрируется во всех возрастных периодах [12].

По анкетным данным, нами установлено, что у детей, имеющих анафилактические реакции

на продукты питания, в 80,7% случаев имеются подтвержденные atopические заболевания, такие как аллергический ринит, бронхиальная астма, atopический дерматит. Ранее в исследованиях также отмечалось, что наличие в анамнезе у ребёнка atopических заболеваний, так же как и отягощенной наследственности по atopическим заболеваниям, является фактором риска возникновения анафилаксии [13]. По мнению С. Macdougall и соавт. [14], тяжелые жизнеугрожающие анафилактические реакции часто ассоциированы у детей с наличием бронхиальной астмы. В проведенном нами исследовании 46,2% детей с пищевой анафилаксией имели установленный диагноз бронхиальной астмы, что согласуется с полученными ранее данными.

По опубликованным ранее сведениям известно, что если ребенок переносил ранее эпизод пищевой анафилаксии, то вероятность повторения подобного эпизода велика [14]. Нами зафиксировано, что повторные эпизоды анафилаксии на пищевые аллергены-триггеры имели 79% детей, принявших участие в исследовании.

Предполагается, что любой продукт может стать триггером анафилаксии, между тем продукты «большой восьмёрки» наиболее часто повинны в анафилактических реакциях [1, 2, 4, 15]. По данным ведущих учёных, коровье молоко занимает третье место в мире среди пищевых продуктов, способных вызывать тяжелые жизнеугрожающие/фатальные реакции [16]. Среди детей, проживающих на Среднем Урале, коровье молоко оказалось главным триггером пищевой анафилаксии. Подобные данные были установлены и в другом российском исследовании, в котором сообщалось, что пищевая анафилаксия к белкам коровьего молока встречается у детей с 0 до 18 лет, однако более половины пациентов — дети первого года жизни [17].

Отечественными и зарубежными коллегами приводятся сведения, что анафилаксия на куриное яйцо и арахис, как правило, всегда имеет тяжелое или крайне тяжелое течение [4, 18]. Нами были выявлены дети с симптомами пищевой анафилаксии на куриное яйцо (0,12%), которые имели тяжелое течение и были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Известно, что в некоторых случаях системная аллергическая реакция может развиваться даже при воздействии минимального количества аллергена, например при вдыхании запаха рыбы [2, 4]. Наши данные свидетельствуют, что в детской популяции г. Екатеринбурга реакции на рыбу имеют место у 0,08% детей.

Известно, что значительную часть среди IgE-опосредованных пищевых аллергических реакций вызывают перекрёстно реагирующие (кросс-реактивные) аллергены, присутствующие как в пищевых продуктах (например, яблоко, фундук, морковь, киви), так и в пыльцевых аллергенах

(например, берёза). Реакции на косточковые фрукты, как правило, проявляются локально, между тем у отдельных пациентов они способны прогрессировать до системных реакций [4]. По данным анкетного анализа нам удалось установить, что фрукты и орехи в 0,12 и 0,08% случаев соответственно были причиной анафилактических реакций. В подобных случаях до проведения лабораторных исследований не известно, какие молекулы аллергенов провоцировали острые реакции у высокочувствительных пациентов — Bet v1-гомологи или истинные пищевые аллергены, к которым пациент косенсибилизирован, и что именно они были ответственны за появление жизнеугрожающих реакций у детей.

Заключение

Проведение эпидемиологических исследований на отдельных территориях помогает понять степень распространения и характер аллергологических заболеваний в регионе. В результате проведённого анкетирования были получены анамнестические данные по 2400 детям г. Екатеринбурга, что составляет 0,8% всей детской популяции мегаполиса. Анафилактические реакции были выявлены у 1,08% детей, т.е. могут иметь место примерно у 5,5 тыс. детей города и, высоковероятно, требуют неотложной помощи и госпитализации. В исследовании показано, что анафилактические реакции на продукты отмечаются в 0,96% случаев, наблюдаются у детей с установленными atopическими заболеваниями, склонны к повторению и возникают в любом возрасте.

Анафилактические реакции на коровье молоко были установлены у 0,3% детей города, а значит, предположительно вероятны у 950 человек в детской популяции. Анафилактические реакции на куриное яйцо и фрукты, выявленные у 0,12% детей, могут в абсолютных числах беспокоить около 380 пациентов детского возраста. Анафилактические реакции на пшеницу, рыбу и орехи деревьев, отмеченные у 0,08% детей, в абсолютных значениях могут угрожать примерно 250 маленьким пациентам.

Другие продукты как триггеры пищевой анафилаксии у детей Екатеринбурга оказались менее значимы, поэтому реакции на них, требующие в том числе экстренной медицинской помощи и госпитализации, возможны только у единичного числа.

Необходимо помнить, что своевременное обнаружение клинически значимых пищевых аллергенов-триггеров является важной задачей профилактики анафилаксии, её первичных и повторных эпизодов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке 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 author declare that they have no competing interests.

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией).

Author's 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

- Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. 2001. Vol. 56, N 9. P. 813–824. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x
- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
- Simons F.E., Sampson H.A. Anaphylaxis epidemic: factor fiction? // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122, N 6. P. 1166–1168. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.019
- Пампура А.Н., Есакова Н.В., Анафилаксия у детей. Москва: Медпрактика-М, 2020.
- Muraro A., Roberts G., Clark A., et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 8. P. 857–871. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x
- Bohlke K., Davis R.L., DeStefano F., et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization // *J Allergy Clin. Immunol*. 2004. Vol. 113, N 3. P. 536–542. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.033
- Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 125, N 2, Suppl. 2. P. 116–125. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
- Braganza S.C., Acworth J.P., Mckinnon D.R., et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults // *Arch Dis Child*. 2006. Vol. 91, N 2. P. 159–163. doi: 10.1136/adc.2004.069914
- Simons F., Peterson S., Black C.D. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 110. P. 647–651. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62289-2
- Asher M.I., Keil U., Anderson H.R., et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): ratio-

- nale and methods // *Eur Respir J*. 1999. Vol. 8, N 3. P. 483–491. doi: 10.1183/09031936.95.08030483
11. Lieberman P., Camargo C.A., Bohlke K., et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American college of allergy, asthma and immunology epidemiology of anaphylaxis working group // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006. Vol. 97. P. 596–602. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
 12. Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Turner P.J., et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy*. 2015. Vol. 45. P. 1621–1636. doi: 10.1111/cea.12477
 13. Topal E., Bakirtas A., Yilmaz O., et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children // *Allergy Asthma Proc*. 2013. Vol. 34, N 3. P. 233–238. doi: 10.2500/aap.2013.34.3658
 14. Macdougall C., Cant A., Colver A. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland // *Arch Dis Childh*. 2002. Vol. 86, N 4. P. 236–239. doi: 10.1136/adc.86.4.236
 15. Kamdar T.A., Peterson S., Lau C.H., et al. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015. Vol. 3, N 1. P. 114–115e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.007
 16. Bock S.A., Munoz-Furlong A., Sampson H.A. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006 // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119, N 4. P. 1016–1018. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.622
 17. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Анафилаксия к молоку у детей // *Вопросы детской диетологии*. 2014. Т. 12, № 1. С. 39–42.
 18. Petrosino M.I., Scaparrotta A., Marcovecchio L., et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children // *Arch Med Sci*. 2018. Vol. 14, N 1. P. 132–137. doi: 10.5114/aoms.2016.58796
- REFERENCES
1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x
 2. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
 3. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: factor fiction? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1166–1168. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.019
 4. Pampura AN, Esakova NV. Anaphylaxis in children. Moscow: Medpraktika-M; 2020. (In Russ).
 5. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007;62(8):857–871. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x
 6. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):536–542. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.033
 7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):116–125. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
 8. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):159–163. doi: 10.1136/adc.2004.069914
 9. Simons F, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:647–651. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62289-2
 10. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1999;8(3):483–491. doi: 10.1183/09031936.95.08030483
 11. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American college of allergy, asthma and immunology epidemiology of anaphylaxis working group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:596–602. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
 12. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1621–1636. doi: 10.1111/cea.12477
 13. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(3):233–238. doi: 10.2500/aap.2013.34.3658
 14. Macdougall C, Cant A, Colver A. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Childh*. 2002;86(4):236–239. doi: 10.1136/adc.86.4.236
 15. Kamdar TA, Peterson S, Lau CH, et al. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):114–115e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.007
 16. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016–1018. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.622
 17. Esakova NV, Pampura AN. Anaphylaxis to milk in children. *Voprosi detskoi dietologii*. 2014;12(1):39–42. (In Russ).
 18. Petrosino MI, Scaparrotta A, Marcovecchio L, et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. *Arch Med Sci*. 2018;14(1):132–137. doi: 10.5114/aoms.2016.58796

ОБ АВТОРЕ

Автор, ответственный за переписку:
Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент;
 адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0716-3529>;
 eLibrary SPIN: 9397-6019; e-mail: levlpa@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Corresponding author:
Tatiana S. Lepeshkova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 3, Repin street, 620028, Yekaterinburg, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0716-3529>;
 eLibrary SPIN: 9397-6019; e-mail: levlpa@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1438>

Особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов новорождённого

© В.Е. Мухин¹, Л.Л. Панкратьева², М.Н. Ярцев³, Н.Н. Володин²¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация³ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Нейтрофилы являются важным компонентом системы врождённого иммунитета. Так как существуют значительные различия между физиологией плода и взрослого человека, фенотипические и функциональные характеристики нейтрофильных гранулоцитов новорождённых могут иметь жизненно важное значение. Выраженность этих изменений обратно пропорциональна гестационному возрасту, что свидетельствует о динамическом развитии этих клеток в течение всей беременности. Именно поэтому нельзя исключать, что в том числе с функциональной недостаточностью нейтрофилов недоношенных новорождённых связан крайне высокий риск развития неонатальных инфекций и сепсиса.

Неонатальные нейтрофилы адаптированы к внутриутробным условиям, что позволяет избежать нежелательного запуска провоспалительных реакций. Кроме того, подавление функции нейтрофилов необходимо для создания здорового микробиома в послеродовом периоде, однако может одновременно являться препятствием для развития достаточного ответа при воздействии патогенных организмов. До настоящего времени не установлены конкретные механизмы, лежащие в основе нормального перехода функционально ограниченных нейтрофилов плода в полноценное звено иммунологической защиты, способное противостоять патогенным микроорганизмам. Разрешение данного вопроса имеет особенное значение для недоношенных новорождённых.

В обзоре рассматриваются особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов к внутриутробным условиям и раннему неонатальному периоду, а также их возможная роль в развитии патологии новорождённых.

Ключевые слова: нейтрофилы; недоношенные новорождённые; бактериальные инфекции; ранний неонатальный период

Для цитирования: Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов новорождённого // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 55–65. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1438>

Developmental adaptations of neonatal neutrophils

© V.E. Mukhin¹, L.L. Pankratyeva², M.N. Yartcev³, N.N. Volodin²¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation³ National Research Center - Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Neutrophils are crucial components of the innate immunity. Differences exist in the physiological, phenotypic, and functional characteristics between neonatal and adult neutrophils. The severity of these changes is inversely proportional to gestational age, which indicates the dynamic development of these cells throughout pregnancy. Therefore, functional insufficiency of neonatal neutrophils is associated with an extremely high risk of developing neonatal infections and sepsis in infants born premature. Neonatal neutrophils are adapted to conditions that prevent unwanted triggering of proinflammation.

tory factors. In addition, suppression of neutrophil functions is necessary to create a healthy microbiome in the postpartum period; however, it can be inhibit the development of a response to pathogenic organisms. Mechanisms underlying the normal transition of functionally limited neutrophils, capable of fully resisting pathogenic microorganisms, have not been established. This review presents features of neutrophil ontogenetic adaptation to intrauterine conditions and early neonatal period and their potential role in neonatal pathology.

Keywords: neutrophils; premature birth; bacterial infections; neonate

For citation: Mukhin VE, Pankratyeva LL, Yartcev MN, Volodin NN. Developmental adaptations of neonatal neutrophils. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):55–65. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1438>

Статья поступила 03.04.2021
Received: 03.04.2021

Принята к печати 25.05.2021
Accepted: 25.05.2021

Опубликована 02.06.2021
Published: 02.06.2021

Введение

В настоящее время считается, что новорождённые подвержены высокому риску развития бактериальных инфекций из-за дисрегуляции иммуноопосредованных реакций [1]. Данная концепция пришла на смену парадигме «иммунологической незрелости», согласно которой новорождённые характеризовались выраженной количественной и функциональной недостаточностью различных звеньев иммунной системы вследствие незавершенности её антенатального развития и отсутствия антигенной стимуляции в утробе матери [2]. И хотя различные эксперименты *in vitro* демонстрируют сниженную по отношению к взрослым выраженность иммуноопосредованных реакций (в том числе ответственных за противобактериальную защиту) [3, 4], показано, что иммунная система даже глубоко недоношенных новорождённых способна к развитию всех основных механизмов иммунологического ответа на чужеродные антигены [5]. Кроме того, во время беременности иммунные системы как матери, так и плода должны развивать форму устойчивой иммунотолерантности по отношению друг к другу [6], так как ненаследуемые антигены могут быть распознаны как чужеродные. Таким образом, можно предположить, что снижение выраженности адаптивного иммунного ответа новорождённого необходимо в первую очередь для нормального течения беременности, поэтому новорождённые для защиты от ранней инфекции должны полагаться прежде всего на врождённый иммунитет. Нейтрофилы являются наиболее широко представленными циркулирующими клетками иммунной системы. Они мигрируют в очаг воспаления и осуществляют свою эффекторную функцию через различные механизмы [7, 8]. Однако между неонатальными и взрослыми клетками существуют фенотипические и функциональные различия.

В данном обзоре изучены особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов к внутриутробным условиям и раннему неонатальному периоду,

а также их возможная роль в развитии патологии новорождённых.

Фетальный и неонатальный гранулоцитопоз

Гранулоцитопоз является строго контролируемым процессом, для которого характерны выраженные отличия в течение эмбрионального и постнатального периодов жизни. Клетки гранулоцитарного ряда впервые появляются в костном мозге на 10–11-й неделе развития плода после прекращения кроветворения во внезародышевых органах [9]. Предшественники нейтрофилов обнаруживаются в периферической крови к концу первого триместра, в то время как зрелые клетки появляются к 14–16-й неделям развития плода [10]. Гемопоэтические клетки-предшественники нейтрофилов локализуются в специализированных нишах губчатой костной ткани [11]. В процессе созревания клетки мигрируют из костного мозга в циркуляторное русло, после чего занимают пристеночное положение в кровеносных сосудах. Баланс между созреванием нейтрофилов, выходом из костного мозга, внутрисосудистой маргинализацией и миграцией в периферические ткани регулируется дендритными клетками посредством контролируемой продукции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и хемокиновых лигандов CXCL1, CCL2 и CXCL10 [12].

Пролиферативный пул нейтрофилов включает всех митотических предшественников нейтрофилов — миелобласты, промиелоциты и миелоциты, которые сохраняют свою способность к пролиферации для восполнения общего количества нейтрофилов [13]. По разным оценкам, у взрослых людей пролиферативный пул нейтрофилов составляет от 4 до 5×10^9 клеток на килограмм массы тела [14]. У новорождённых пролиферативный пул костного мозга значительно меньше, чем у взрослых, при этом более $2/3$ клеток находится в активной фазе клеточного цикла [15]. Сразу после рождения у новорождённых происходит быстрое изменение количества циркулирующих нейтрофилов: в первые сутки наблюдается быстрый рост с пиковыми уров-

нями до $25-28 \times 10^3$ кл/мкл, после чего общее число нейтрофилов постепенно снижается, приближаясь к значениям взрослых в течение последующих 72 ч [16]. Поскольку новорождённые характеризуются ограниченным пролиферативным пулом, резкие изменения в количестве циркулирующих нейтрофилов, скорее всего, могут быть объяснены перераспределением клеток из маргинального пула в свободную циркуляцию, хотя и механизм данного перераспределения остаётся неизвестным. При этом неонатальная нейтропения является часто выявляемым отклонением: хотя бы один эпизод снижения общего количества нейтрофилов наблюдается, по разным оценкам, у 15–58% недоношенных новорождённых [17, 18]. У недоношенных новорождённых, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, чаще по сравнению с доношенными новорождёнными наблюдается снижение абсолютного количества нейтрофилов до <1500 кл/мкл [19]. Считается, что нарушенная продукция нейтрофилов есть результат подавления пролиферации клеток-предшественников из-за высоких концентраций эритропоэтина [19], неадекватной продукции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и, возможно, неизвестного плацентарного ингибитора продукции нейтрофилов, который ещё предстоит идентифицировать [18]. Кроме того, у доношенных новорождённых количество незрелых форм нейтрофилов (промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов) в циркуляции составляет 8,4–12%, что значительно выше, чем у взрослых ($<2\%$) [20]. Большое количество незрелых форм нейтрофилов, характеризующихся фенотипической и функциональной недостаточностью, может повышать риск развития инфекционных осложнений у новорождённых сразу после рождения, однако может также обеспечивать защиту от нежелательных воспалительных реакций во время формирования собственного микробиома.

Функциональные характеристики нейтрофилов новорождённых

Нейтрофилы реализуют свои эффекторные функции посредством фагоцитоза, секреции антимикробных гранул и формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек [21, 22]. Кроме того, нейтрофилы способны осуществлять направленную миграцию в очаг воспаления, а также регулировать функцию макрофагов, дендритных клеток, естественных киллеров, лимфоцитов и других клеток [23].

На самых ранних стадиях развития инфекционного процесса вырабатываемые макроорганизмом или патогеном хемоаттрактанты высвобождаются в кровотоки, вызывая стимуляцию и активацию покоящихся нейтрофилов. Нейтрофилы новорождённых обладают сниженной способностью к хемотаксису вне зависимости от гестационного возраста

[24]. Хотя количество и сродство поверхностных рецепторов клеточной адгезии у новорождённых и взрослых сопоставимы, дефицит хемотаксиса у новорождённых объясняется снижением мобилизации внутриклеточного кальция [25]. Однако уже к 4-недельному возрасту нейтрофилы доношенных новорождённых достигают схожей с нейтрофилами взрослых способности к хемотаксису. Напротив, у недоношенных новорождённых дефицит хемотаксиса нейтрофилов сохраняется до 42-й недели постконцептуального развития, причины которого остаются неясными [26].

Нейтрофилы новорождённых также характеризуются нарушением роллинга и адгезии к эндотелию. Одной из вероятных причин этой дисфункции у недоношенных является снижение экспрессии нейтрофилами L-селектина [27]. Данный рецептор клеточной мембраны впервые начинает экспрессироваться на поверхности нейтрофилов примерно на 21-й неделе внутриутробного развития плода, при этом уровень поверхностной экспрессии в течение эмбрионального развития постепенно увеличивается [28]. В то же время экспрессия L-селектина у доношенных новорождённых остаётся ниже, чем аналогичный параметр у взрослых, а у недоношенных новорождённых с гестационным возрастом менее 30 недель отмечается существенный дефицит [28, 29]. Другой причиной недостаточного роллинга и адгезии нейтрофилов новорождённых является сниженная активация рецептора комплемента 3 (CR3) после активации хемоаттрактантом. Уровни экспрессии CR3 у доношенных новорождённых близки к таковым у пациентов с дефицитом адгезии лейкоцитов 1-го типа и соответствуют $57 \pm 4\%$ от уровня экспрессии CR3 у взрослых [30]. Экспрессия интегрина $\alpha L\beta 2$ (LFA-1) на мембране нейтрофилов, напротив, не зависит от гестационного возраста новорождённых и соответствует таковым значениям у взрослых [31]. Соответственно, нейтрофилы новорождённых имеют нарушения трансмиграции через эндотелий сосудов из-за уменьшения количества CR3 и уменьшения высвобождения хемокинов и цитокинов из тканевых нейтрофилов и макрофагов [32].

Способность нейтрофилов к дегрануляции и выбросу медиаторов воспаления у доношенных новорождённых соответствует аналогичному показателю нейтрофилов взрослых, в то время как у недоношенных новорождённых имеются значительные нарушения в высвобождении бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI), и эластазы. Кроме того, нейтрофилы здоровых доношенных новорождённых и взрослых содержат одинаковое количество миелопероксидазы (myeloperoxidase, MPO) и дефенсина [33]. В исследованиях *in vitro* с использованием форбол-12-миристат-13-ацетата (phorbol-myristate-acetate, PMA) в качестве сти-

мулятора было показано, что продукция ВРІ нейтрофилами недоношенных новорождённых существенно снижена по сравнению с доношенными новорождёнными и взрослыми [33]. Продукция лактоферрина также существенно снижена у недоношенных [34].

Галектин-3, рецептор лектина S-типа, является мембранным рецептором нейтрофилов с провоспалительным аутокринным и паракринным действием на фагоцитоз микроорганизмов, в частности в отношении грибов рода *Candida* [35]. Этот рецептор распознаёт и связывается с β -(1-2)-олигосахаридом, что позволяет нейтрофилам различать патогенные и непатогенные грибы. После высвобождения дегранулированными нейтрофилами галектин-3 связывается с клеточной мембраной покоящихся нейтрофилов, что приводит к лигированию CD66a и CD66b, опосредованной интегрином адгезии и усилению фагоцитарной активности [35]. Показано также, что галектин-3 увеличивает продукцию активных форм кислорода (АФК), усиливает дегрануляцию нейтрофилов и ингибирует апоптоз [36]. Хотя опубликованы противоречивые данные относительно сывороточных уровней галектина-3 у доношенных новорождённых и взрослых [35], у недоношенных новорождённых отмечено снижение уровня данного клеточного рецептора [37]. Продemonстрировано, что в случае естественных родов у новорождённых уровни галектина-3 выше, чем у детей, рождённых путём кесарева сечения, что может быть объяснено разным уровнем обсеменения бактериальной флорой у данных групп новорождённых [37].

При обнаружении патогенов нейтрофилы осуществляют фагоцитоз, используя для их идентификации рецепторы к компонентам системы комплемента (CR1, CR3) и Fc-домену иммуноглобулинов класса G (Fc γ RI) [28]. Семейство Fc γ -рецепторов объединяет Fc-gamma RI (CD64), Fc-gamma RII (CD32) и Fc-gamma RIII (CD16) [38]. Способность антител опосредовать фаготоксическую эффекторную функцию является одним из основных механизмов в реализации противоинфекционной защиты [39]. Нейтрофилы доношенных детей способны к опсонизации и фагоцитозу как грамотрицательных [5, 40], так и грамположительных бактерий с эффективностью, эквивалентной нейтрофилам взрослых [41]. Напротив, у недоношенных новорождённых нейтрофилы характеризуются сниженной способностью к фагоцитозу по сравнению с доношенными новорождёнными и взрослыми. Предполагалось, что этот дефицит может быть обусловлен низким уровнем циркулирующих факторов опсонизации, особенно материнских иммуноглобулинов, которые наиболее активно транспортируются через плаценту в последнем триместре беременности [42]. Однако применение иммуноглобулинов для внутривенного введения у недоношенных новорождённых не при-

вело к снижению частоты развития неонатального сепсиса и смертности в раннем неонатальном периоде [43].

После фагоцитоза происходит слияние фагосом с азурофильными гранулами, в результате чего образуются фаголизосомы, необходимые для уничтожения микроорганизмов. Образование фаголизосом связано с 10–20-кратным увеличением потребления клеткой кислорода, получившим название кислородного (или респираторного) взрыва [44]. Никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH), локализованная на мембране фаголизосомы, также активируется фагоцитозом и играет важную роль в активации респираторного взрыва посредством восстановления кислорода (O_2) с образованием гидропероксильного радикала ($\cdot HO_2$) и перекиси водорода (H_2O_2) [44]. Миелопероксидаза, так же высвобождаемая из азурофильных гранул, катализирует реакции окисления между H_2O_2 и хлоридом (Cl $^-$) с образованием хлорноватистой кислоты (HOCl), гидроксильных радикалов ($\cdot OH$) и хлораминов, которые являются мощными окислителями и обладают выраженной бактерицидной активностью [21]. Продemonстрирована сопоставимая бактерицидная активность между нейтрофилами доношенных новорождённых и взрослых в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, разных видов *Pseudomonas* и стрептококков групп А и В, в то время как у недоношенных новорождённых нейтрофилы характеризуются значительным снижением образования активных форм кислорода [4]. Нейтрофилы новорождённых с респираторным дистресс-синдромом также характеризуются подавлением кислородного взрыва [45].

В 2004 г. был открыт ещё один механизм борьбы с микробной инвазией: формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET) [46]. Выбрасывая такие внеклеточные ловушки, нейтрофилы могут нейтрализовать бактерии, микроскопические грибы и простейшие [46, 47]. Нейтрофилы могут производить NET двумя различными путями. Первый инициируется в ответ на липополисахарид (ЛПС), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) или интерлейкин-8 (IL-8) [48] и требует активации NADPH-оксидазы, а также индукции каскада RIPK3-MLKL [49]. Однако нейтрофилы новорождённых не могут образовывать NET таким способом, даже в случае сохранённой способности к продукции активных форм кислорода [50]. У новорождённых образование NET осуществляется через второй, АФК-независимый путь, после воздействия определённых патогенов и в случае активации системой комплемента, TLR2 и/или фибронектином [49]. Было также продemonстрировано, что нейтрофилы недоношенных, доношенных

новорождённых и взрослых доноров с одинаковой интенсивностью продуцировали NET при воздействии фибронектина и β -глюкана *Candida albicans* АФК-независимым образом, но не образовывали NET при воздействии фибронектина или β -глюкана по отдельности [51].

В целом, нейтрофилы пуповинной крови характеризуются сниженной продукцией NET после стимуляции fMLP, PMA и ЛПС в сравнении с нейтрофилами взрослых. Это может быть связано с неонатальным NET-ингибирующим фактором (nNIF) или nNIF-родственными пептидами, которые, по-видимому, уникальны для новорождённых и функционируют в качестве важных регуляторов воспаления плода и новорождённого [50].

Нейтрофилы новорождённых и микробиом

В момент родов, сразу после разрыва плодных оболочек, новорождённый впервые сталкивается с колоссальным количеством микроорганизмов, составляющих нормальную микробиоту матери. Толерантность нейтрофилов новорождённого к антигенам в данный период необходима для предотвращения неадекватных провоспалительных реакций. После установления симбиотических отношений между микробиотой и макроорганизмом функция нейтрофилов должна быть снова направлена на обеспечение иммунологической защиты. Вмешательства, которые препятствуют естественному обсеменению новорождённого (такие как кесарево сечение или использование антибиотиков во время родов или в послеродовой период), могут нарушать этот баланс и подвергать ребёнка повышенному риску позднего неонатального сепсиса, некротического энтероколита и других инфекционных осложнений [52, 53].

Чрезмерное использование антибиотиков в неонатальном периоде также может иметь долгосрочные последствия, связанные с нарушением микробиома [54]. В частности, известно, что макролидные антибиотики ингибируют нормальную активацию и рекрутинг нейтрофилов [55]. Эти изменения во взаимодействии микробиоты и иммунной системы могут значительно влиять на неонатальную заболеваемость и смертность [56].

Показано, что микрофлора кишечника может влиять на продукцию нейтрофилов посредством модуляции миелопоэза в костном мозге [57]. Микрофлора индуцирует выработку специфических медиаторов, таких как IL-17, IL-7, IL-6 и тромбopoэтин, которые в свою очередь влияют на высвобождение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [58]. Помимо влияния на продукцию нейтрофилов, микробиота также регулирует их функцию. Продукты промежуточного метаболизма могут способствовать как индукции иммунного ответа, так и развитию иммунологической толерантности,

оказывая таким образом влияние на ключевые функции нейтрофилов [58]. Короткоцепочечные жирные кислоты (short-chain fatty acid, SCFA) в качестве метаболитов, происходящих из микробиома кишечника, подавляют миграцию и активацию нейтрофилов [59], а также способствуют разрешению воспаления за счёт индукции апоптоза нейтрофилов и эффероцитоза апоптотических клеток макрофагами [60]. Также микробиота кишечника регулирует метаболизм желчных кислот, которые, как было показано, оказывают влияние на функцию клеток иммунной системы [61]. Таким образом, микробиоту можно рассматривать в качестве ключевого примера, оказывающего воздействие на все звенья врождённого иммунитета.

Регуляция функции нейтрофилов новорождённых

Всё больше данных свидетельствует, что нейтрофилы доношенных новорождённых в норме не испытывают функциональный дефицит вследствие своей незрелости, а, скорее, «запрограммированы» на снижение активности для обеспечения нормальной адаптации к внеутробной жизни [62]. Однако нехватка важнейших рецепторов клеточной мембраны, снижение внутриклеточной передачи сигналов и других внутриклеточных механизмов могут привести к функциональной дисрегуляции нейтрофилов.

Показано, что нейтрофилы доношенных новорождённых характеризуются повышенной экспрессией IL-1 β после стимуляции TNF- α и ЛПС по сравнению с нейтрофилами взрослых [63]. Однако при прямом стимулировании toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) нейтрофилы новорождённых демонстрируют снижение продукции цитокинов, поляризующих Th1-ответ, которые в свою очередь необходимы для индукции антибактериальной активности. Напротив, нейтрофилы новорождённых переключаются на выработку цитокинов Th-2, таких как IL-6 и IL-10. Данная особенность нейтрофилов новорождённых может быть обусловлена снижением внутриклеточных медиаторов передачи сигналов TLR или повышенным уровнем аденозина в плазме [64].

Предполагается, что аденозин опосредованно через связанные с G-белком рецепторы аденозина A3 (A3ARs) повышает внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), тем самым поляризует выработку Th2-цитокинов, обладающих противовоспалительными свойствами и препятствующих миграции нейтрофилов в очаг воспаления [64]. Хотя аденозин подавляет экспрессию CD11b на поверхности нейтрофилов, способность к фагоцитозу остаётся неизменной. Кроме того, у новорождённых аденозин не подавляет продукцию нейтрофилами активных форм кисло-

рода [65]. Таким образом, аденозин способствует колонизации комменсальных микроорганизмов после рождения путём ограничения чрезмерного воспаления, одновременно повышая восприимчивость новорождённого к развитию инфекционного процесса.

Как отмечалось ранее, экспрессия галектина-3 на клеточной мембране покоящихся нейтрофилов новорождённых значительно повышена по сравнению с нейтрофилами взрослых [66]. Это позволяет предположить, что нейтрофилы новорождённых находятся в предварительно «подготовленном» состоянии. Однако при *in vitro* стимуляции ЛПС уровни экспрессии галектина-3 на нейтрофилах новорождённых и взрослых не отличались. Важно отметить, что нейтрофилы новорождённых также не продемонстрировали повышения экспрессии L-селектина [66]. Снижение экспрессии L-селектина приводит к нарушению адгезии нейтрофилов и трансэндотелиальной миграции, что ограничивает их накопление в очаге воспаления.

Идентифицированы гранулярные белки нейтрофилов, которые способны подавлять бактерицидную активность нейтрофилов. Так, гликопротеин ольфактомедин-4 (olfactomedin-4, OLFM-4) ингибирует активацию гранулированных протеаз, в том числе катепсина С, эластазы, катепсина G и протеиназы 3 (PR3), а также опосредованную NOD-подобными рецепторами активацию фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), тем самым ограничивая высвобождение из гранул эффекторных молекул, обеспечивающих противобактериальную защиту [67]. Экспрессия OLFM-4 значительно повышена в нейтрофилах пуповинной крови здоровых доношенных новорождённых по сравнению с нейтрофилами взрослых [5]. Повышенная экспрессия OLFM-4 связана со снижением уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12p40, CXCL2, гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). Кроме того, выявлена связь повышения экспрессии OLFM-4 с частотой развития сепсиса и смертностью, связанной с сепсисом [68].

Другим механизмом регуляции провоспалительного ответа нейтрофилов является ингибирование апоптоза. Апоптоз нейтрофилов сам по себе связан с противовоспалительным ответом и запуском регенеративных процессов, поэтому задержка апоптоза нейтрофилов у новорождённых может играть роль в патологическом воспалении. Показано, что в нейтрофилах новорождённых по сравнению с клетками взрослых снижены уровни маркеров апоптоза, таких как гистонассоциированные фрагменты ДНК и разрывы цепей, а также активность каспазы-3 [69]. Известно, что апоптоз нейтрофилов с последующим удалением погибших клеток

макрофагами играет важную роль в разрешении повреждения лёгких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [70]. Таким образом, отсроченный апоптоз нейтрофилов новорождённых может усугублять воспаление и повреждение тканей, что частично объясняет тяжесть воспалительных заболеваний, наблюдаемых у новорождённых, несмотря на функциональный дефицит нейтрофилов.

Заключение

Накопление новых экспериментальных данных и эволюция лабораторных методов за последние 50 лет позволили существенно расширить знания о физиологии нейтрофилов. Нейтрофилы больше не рассматриваются как короткоживущие, неизбирательные фагоциты иммунной системы; вместо этого они являются незаменимыми компонентами иммунной системы, необходимыми для правильного функционирования В- и Т-клеток, презентации антигена и регенерации тканей. Различия в лабораторных методах и в популяции обследуемых новорождённых могут затруднить сравнение прошлых и настоящих данных и привести к потенциально противоречивым результатам. В то же время изучение фенотипических и функциональных особенностей нейтрофилов новорождённого с учётом гестационного возраста и особенностей течения беременности может иметь решающее значение в установлении подходов к улучшению терапии неонатальных инфекций.

Дополнительная информация

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

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. Мухин В.Е. — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание статьи; Панкратьева Л.Л. — сбор и анализ литературных источников; Ярцев М.Н. — написание текста и редактирование статьи; Володин Н.Н. — окончательный вариант и целостность текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. Mukhin V.E. — search and analysis of literary sources, preparation and writing of an article; Pankratyeva L.L. — search and analysis of literary sources; Yartsev M.N. — writing text and editing an article; Volodin N.N. — the final version and the integrity of the text. 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

- Cuenca A.G., Joiner D.N., Gentile L.F., et al. TRIF-dependent innate immune activation is critical for survival to neonatal gram-negative sepsis // *J Immunol*. 2015. Vol. 194, N 3. P. 1169–1177. doi: 10.4049/jimmunol.1302676
- Kemp A.S., Campbell D.E. The neonatal immune system // *Seminars in Neonatology*. 1996. Vol. 1, N 2. P. 67–75. doi: 10.1016/S1084-2756(05)80002-8
- Azizia M., Lloyd J., Allen M., et al. Immune status in very preterm neonates // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129, N 4. P. e967–74. doi: 10.1542/peds.2011-1579
- Urichs F., Speer C.P. Neutrophil function in preterm and term infants // *NeoReviews*. 2004. Vol. 5, N 10. P. e417–e430. doi: 10.1542/neo.5-10-e417
- Makoni M., Eckert J., Pereira A.H., et al. Alterations in neonatal neutrophil function attributable to increased immature forms // *Early Hum Dev*. 2016. N 103. P. 1–7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.05.016
- Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B. Immune responses at the maternal-fetal interface // *Sci Immunol*. 2019. Vol. 4, N 31. P. eaat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114
- Amulic B., Cazalet C., Hayes G.L., et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease // *Annu Rev Immunol*. 2012. N 30. P. 459–489. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942
- Хайтов Р.М. Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
- Slayton W.B., Li Y., Calhoun D.A., et al. The first-appearance of neutrophils in the human fetal bone marrow cavity // *Early Hum Dev*. 1998. Vol. 53, N 2. P. 129–144. doi: 10.1016/s0378-3782(98)00049-8
- Laver J., Duncan E., Abboud M., et al. High levels of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in cord blood of normal full-term neonates // *J Pediatr*. 1990. Vol. 116, N 4. P. 627–632. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81617-8
- Nauseef W.M., Borregaard N. Neutrophils at work // *Nat Immunol*. 2014. Vol. 15, N 7. P. 602–611. doi: 10.1038/ni.2921
- Jiao J., Dragomir A.C., Kocabayoglu P., et al. Central role of conventional dendritic cells in regulation of bone marrow release and survival of neutrophils // *J Immunol*. 2014. Vol. 192, N 7. P. 3374–3382. doi: 10.4049/jimmunol.1300237
- Tak T., Tesselaar K., Pillay J., et al. What's your age again? Determination of human neutrophil half-lives revisited // *J Leukoc Biol*. 2013. Vol. 94, N 4. P. 595–601. doi: 10.1189/jlb.1112571
- Strydom N., Rankin S.M. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease // *J Innate Immun*. 2013. Vol. 5, N 4. P. 304–314. doi: 10.1159/000350282
- Edwards S.W. *Biochemistry and physiology of the neutrophil*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
- Schmutz N., Henry E., Jopling J., Christensen R.D. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited // *J Perinatol*. 2008. Vol. 28, N 4. P. 275–281. doi: 10.1038/sj.jp.7211916
- Nittala S., Subbarao G.C., Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012. Vol. 25, Suppl 5. P. 100–103. doi: 10.3109/14767058.2012.715468
- Christensen R.D., Yoder B.A., Baer V.L., Snow G.L. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants // *Pediatrics*. 2015. Vol. 136, N 5. P. e1259–e1267. doi: 10.1542/peds.2015-1638
- Liu G., Yang H., Chen X., et al. Modulation of neutrophil development and homeostasis // *Curr Mol Med*. 2013. Vol. 13, N 8. P. 1270–1283. doi: 10.2174/15665240113139990062
- Lawrence S.M., Corriden R., Nizet V. Age-Appropriate functions and dysfunctions of the neonatal neutrophil // *Front Pediatr*. 2017. Vol. 5. P. 23. doi: 10.3389/fped.2017.00023
- Quinn M.T., Gauss K.A. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with non-phagocyte oxidases // *J Leukoc Biol*. 2004. Vol. 76, N 4. P. 760–781. doi: 10.1189/jlb.0404216
- Воробьева Н.В., Кондратенко И.В., Вахлярская С.С., и др. Роль митохондриальной поры в эффекторных функциях нейтрофилов человека // *Иммунология*. 2020. Т. 41, № 1. С. 42–53. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-42-53
- Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity // *Nat Rev Immunol*. 2011. Vol. 11, N 8. P. 519–531. doi: 10.1038/nri3024
- Fox S.E., Lu W., Maheshwari A., et al. The effects and comparative differences of neutrophil specific chemokines on neutrophil chemotaxis of the neonate // *Cytokine*. 2005. Vol. 29, N 3. P. 135–140. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
- Weinberger B., Laskin D.L., Mariano T.M., et al. Mechanisms underlying reduced responsiveness of neonatal neutrophils to distinct chemoattractants // *J Leukoc Biol*. 2001. Vol. 70, N 6. P. 969–976. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
- Raymond S.L., Mathias B.J., Murphy T.J., et al. Neutrophil chemotaxis and transcriptomics in term and preterm neonates // *Transl Res*. 2017. N 190. P. 4–15. doi: 10.1016/j.trsl.2017.08.003
- Kim S.K., Keeney S.E., Alpard S.K., Schmalstieg F.C. Comparison of L-selectin and CD11b on neutrophils of adults and neonates during the first month of life // *Pediatr Res*. 2003. Vol. 53, N 1. P. 132–136. doi: 10.1203/00006450-200301000-00022
- Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants // *Br J Haematol*. 2000. Vol. 110, N 1. P. 18–28. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01992.x
- Moriguchi N., Yamamoto S., Isokawa S., et al. Granulocyte functions and changes in ability with age in newborns; Report no. 2: activation of granulocyte functions by cytokines // *Pediatr Int*. 2006. Vol. 48, N 1. P. 22–28. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02150.x
- Nussbaum C., Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate // *J Reprod Immunol*. 2011. Vol. 90, N 1. P. 74–81. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.022
- McEvoy L.T., Zakem-Cloud H., Tosi M.F. Total cell content of CR3 (CD11b/CD18) and LFA-1 (CD11a/CD18) in neo-

- natal neutrophils: relationship to gestational age // *Blood*. 1996. Vol. 87, N 9. P. 3929–3933.
32. Anderson D.C., Rothlein R., Marlin S.D., et al. Impaired transendothelial migration by neonatal neutrophils: abnormalities of Mac-1 (CD11b/CD18)-dependent adherence reactions // *Blood*. 1990. Vol. 76, N 12. P. 2613–2621.
33. Levy O. Impaired innate immunity at birth: deficiency of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the neutrophils of newborns // *Pediatr Res*. 2002. Vol. 51, N 6. P. 667–669. doi: 10.1203/00006450-200206000-00001
34. Decembrino L., De Amici M., De Silvestri A., et al. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017. Vol. 30, N 23. P. 2890–2893. doi: 10.1080/14767058.2016.1266479
35. Linden J.R., De Paepe M.E., Laforce-Nesbitt S.S., Bliss J.M. Galectin-3 plays an important role in protection against disseminated candidiasis // *Med Mycol*. 2013. Vol. 51, N 6. P. 641–651. doi: 10.3109/13693786.2013.770607
36. Fermino M.L., Polli C.D., Toledo K.A., et al. LPS-induced galectin-3 oligomerization results in enhancement of neutrophil activation // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 10. P. e26004. doi: 10.1371/journal.pone.0026004
37. Sundqvist M., Osla V., Jacobsson B., et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery // *BMC Pediatr*. 2013. Vol. 13. P. 128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
38. Haridan U.S., Mokhtar U., Machado L.R., et al. A comparison of assays for accurate copy number measurement of the low-affinity Fc gamma receptor genes FCGR3A and FCGR3B // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 1. P. e0116791. doi: 10.1371/journal.pone.0116791
39. Nagelkerke S.Q., Kuijpers T.W. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? // *Front Immunol*. 2015. Vol. 5. P. 674. doi: 10.3389/fimmu.2014.00674
40. Filias A., Theodorou G.L., Mouzopoulou S., et al. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates // *BMC Pediatr*. 2011. Vol. 11. P. 29. doi: 10.1186/1471-2431-11-29
41. Falconer A.E., Carr R., Edwards S.W. Impaired neutrophil phagocytosis in preterm neonates: lack of correlation with expression of immunoglobulin or complement receptors // *Biol Neonate*. 1995. Vol. 68, N 4. P. 264–269. doi: 10.1159/000244245
42. Källman J., Schollin J., Schalèn C., et al. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998. Vol. 78, N 1. P. F46–50. doi: 10.1136/fn.78.1.f46
43. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Vol. 1, N 1. P. CD001239. doi: 10.1002/14651858.CD001239.pub6
44. Allen R.C. Neutrophil leukocyte: combustive microbicidal action and chemiluminescence // *J Immunol Res*. 2015. Vol. 2015. P. 794072. doi: 10.1155/2015/794072
45. Grunwell J.R., Giacalone V.D., Stephenson S., et al. Neutrophil dysfunction in the airways of children with acute respiratory failure due to lower respiratory tract viral and bacterial coinfections // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 2874. doi: 10.1038/s41598-019-39726-w
46. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science*. 2004. Vol. 303, N 5663. P. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
47. Mesa M.A., Vasquez G. NETosis // *Autoimmune Dis*. 2013. Vol. 2013. P. 651497. doi: 10.1155/2013/651497
48. Sørensen O.E., Borregaard N. Neutrophil extracellular traps – the dark side of neutrophils // *J Clin Invest*. 2016. Vol. 126, N 5. P. 1612–1620. doi: 10.1172/JCI184538
49. Desai J., Mulay S.R., Nakazawa D., Anders H.J. Matters of life and death. How neutrophils die or survive along NET release and is “NETosis” = necroptosis? // *Cell Mol Life Sci*. 2016. Vol. 73, N 11–12. P. 2211–2219. doi: 10.1007/s00018-016-2195-0
50. Yost C.C., Cody M.J., Harris E.S., et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates // *Blood*. 2009. Vol. 113, N 25. P. 6419–6427. doi: 10.1182/blood-2008-07-171629
51. Byrd A.S., O’Brien X.M., Laforce-Nesbitt S.S., et al. NETosis in neonates: evidence of a reactive oxygen species-independent pathway in response to fungal challenge // *J Infect Dis*. 2016. Vol. 213, N 4. P. 634–639. doi: 10.1093/infdis/jiv435
52. Bizzarro M.J., Dembry L.M., Baltimore R.S., Gallagher P.G. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N 4. P. 689–696. doi: 10.1542/peds.2007-2171
53. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al.; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N 1. P. 58–66. doi: 10.1542/peds.2007-3423
54. Zeissig S., Blumberg R.S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease // *Nat Immunol*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 307–310. doi: 10.1038/ni.2847
55. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications // *Clin Microbiol Rev*. 2010. Vol. 23, N 3. P. 590–615. doi: 10.1128/CMR.00078-09
56. Warner B.B., Deych E., Zhou Y., et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10031. P. 1928–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00081-7
57. Khosravi A., Yáñez A., Price J.G., et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 15, N 3. P. 374–381. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.006
58. Iwamura C., Bouladoux N., Belkaid Y., et al. Sensing of the microbiota by NOD1 in mesenchymal stromal cells regulates murine hematopoiesis // *Blood*. 2017. Vol. 129, N 2. P. 171–176. doi: 10.1182/blood-2016-06-723742
59. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites // *Cell*. 2016. Vol. 165, N 6. P. 1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041
60. Vieira A.T., Galvão I., Macia L.M., et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice // *J Leukoc Biol*. 2017. Vol. 101, N 1. P. 275–284. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR
61. Guo C., Xie S., Chi Z., et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflam-

- masome // *Immunity*. 2016. Vol. 45, N 4. P. 802–816. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.008
62. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Whitney A.R., DeLeo F.R. Spontaneous neutrophil apoptosis and regulation of cell survival by granulocyte macrophage-colony stimulating factor // *J Leukoc Biol*. 2005. Vol. 78, N 6. P. 1408–1418. doi: 10.1189/jlb.0605289
63. Contrino J., Krause P.J., Slover N., Kreutzer D. Elevated interleukin-1 expression in human neonatal neutrophils // *Pediatr Res*. 1993. Vol. 34, N 3. P. 249–252. doi: 10.1203/00006450-199309000-00002
64. Wynn J.L., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis // *Clin Perinatol*. 2010. Vol. 37, N 2. P. 307–337. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.001
65. Hou P.C., Yu H.R., Kuo H.C., et al. Different modulating effects of adenosine on neonatal and adult polymorphonuclear leukocytes // *Scientific World Journal*. 2012. Vol. 2012. P. 387923. doi: 10.1100/2012/387923
66. Sundqvist M., Osla V., Jacobsson B., et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery // *BMC Pediatr*. 2013. Vol. 13. P. 128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
67. Liu W., Yan M., Sugui J.A., et al. Olfm4 deletion enhances defense against *Staphylococcus aureus* in chronic granulomatous disease // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N 9. P. 3751–3755. doi: 10.1172/JCI68453
68. Welin A., Amirbeagi F., Christenson K., et al. The human neutrophil subsets defined by the presence or absence of OLFM4 both transmigrate into tissue in vivo and give rise to distinct NETs in vitro // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. P. e69575. doi: 10.1371/journal.pone.0069575
69. Hanna N., Vasquez P., Pham P., et al. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils // *Pediatr Res*. 2005. Vol. 57, N 1. P. 56–62. doi: 10.1203/01.PDR.0000147568.14392.F0
70. Kotecha S., Mildner R.J., Prince L.R., et al. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants // *Thorax*. 2003. Vol. 58, N 11. P. 961–967. doi: 10.1136/thorax.58.11.961
71. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:459–489. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942
72. Khaitov RM. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (In Russ).
73. Slayton WB, Li Y, Calhoun DA, et al. The first-appearance of neutrophils in the human fetal bone marrow cavity. *Early Hum Dev*. 1998;53(2):129–144. doi: 10.1016/s0378-3782(98)00049-8
74. Laver J, Duncan E, Abboud M, et al. High levels of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in cord blood of normal full-term neonates. *J Pediatr*. 1990;116(4):627–632. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81617-8
75. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol*. 2014;15(7):602–611. doi: 10.1038/ni.2921
76. Jiao J, Dragomir AC, Kocabayoglu P, et al. Central role of conventional dendritic cells in regulation of bone marrow release and survival of neutrophils. *J Immunol*. 2014;192(7):3374–3382. doi: 10.4049/jimmunol.1300237
77. Tak T, Tesselaar K, Pillay J, et al. What's your age again? Determination of human neutrophil half-lives revisited. *J Leukoc Biol*. 2013;94(4):595–601. doi: 10.1189/jlb.1112571
78. Strydom N, Rankin SM. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease. *J Innate Immun*. 2013;5(4):304–314. doi: 10.1159/000350282
79. Edwards SW. *Biochemistry and physiology of the neutrophil*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
80. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28(4):275–281. doi: 10.1038/sj.jp.7211916
81. Nittala S, Subbarao GC, Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 5):100–103. doi: 10.3109/14767058.2012.715468
82. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1259–e1267. doi: 10.1542/peds.2015-1638
83. Liu G, Yang H, Chen X, et al. Modulation of neutrophil development and homeostasis. *Curr Mol Med*. 2013;13(8):1270–1283. doi: 10.2174/15665240113139990062
84. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. Age-Appropriate functions and dysfunctions of the neonatal neutrophil. *Front Pediatr*. 2017;5:23. doi: 10.3389/fped.2017.00023
85. Quinn MT, Gauss KA. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with non-phagocyte oxidases. *J Leukoc Biol*. 2004;76(4):760–781. doi: 10.1189/jlb.0404216
86. Vorobyova NV, Kondratenko IV, Vakhlyarskaya S, et al. The role of the mitochondrial pore in the effector functions of human neutrophils. *Immunology*. 2020;41(1):42–53. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-42-53
87. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):519–531. doi: 10.1038/nri3024
88. Fox SE, Lu W, Maheshwari A, et al. The effects and comparative differences of neutrophil specific chemokines on neutrophil chemotaxis of the neonate. *Cytokine*. 2005;29(3):135–140. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
89. Weinberger B, Laskin DL, Mariano TM, et al. Mechanisms underlying reduced responsiveness of neonatal neutrophils

REFERENCES

1. Cuenca AG, Joiner DN, Gentile LF, et al. TRIF-dependent innate immune activation is critical for survival to neonatal gram-negative sepsis. *J Immunol*. 2015;194(3):1169–1177. doi: 10.4049/jimmunol.1302676
2. Kemp AS, Campbell DE. The neonatal immune system. *Seminars in Neonatology*. 1996; 1(2):67–75. doi: 10.1016/S1084-2756(05)80002-8
3. Azizia M, Lloyd J, Allen M, et al. Immune status in very preterm neonates. *Pediatrics*. 2012;129(4):e967–974. doi: 10.1542/peds.2011-1579
4. Urlichs F, Speer CP. Neutrophil function in preterm and term infants. *NeoReviews*. 2004;5(10):e417–e430. doi: 10.1542/neo.5-10-e417
5. Makoni M, Eckert J, Pereira AH, et al. Alterations in neonatal neutrophil function attributable to increased immature forms. *Early Hum Dev*. 2016;103:1–7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.05.016
6. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019;4(31):eaat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114

- to distinct chemoattractants. *J Leukoc Biol.* 2001;70(6):969–976. doi: 10.1016/j.cyto.2004.10.007
26. Raymond SL, Mathias BJ, Murphy TJ, et al. Neutrophil chemotaxis and transcriptomics in term and preterm neonates. *Transl Res.* 2017;190:4–15. doi: 10.1016/j.trsl.2017.08.003
 27. Kim SK, Keeney SE, Alpard SK, Schmalstieg FC. Comparison of L-selectin and CD11b on neutrophils of adults and neonates during the first month of life. *Pediatr Res.* 2003;53(1):132–136. doi: 10.1203/00006450-200301000-00022
 28. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol.* 2000;110(1):18–28. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01992.x
 29. Moriguchi N, Yamamoto S, Isokawa S, et al. Granulocyte functions and changes in ability with age in newborns; Report no. 2: activation of granulocyte functions by cytokines. *Pediatr Int.* 2006;48(1):22–28. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02150.x
 30. Nussbaum C, Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. *J Reprod Immunol.* 2011;90(1):74–81. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.022
 31. McEvoy LT, Zakem-Cloud H, Tosi MF. Total cell content of CR3 (CD11b/CD18) and LFA-1 (CD11a/CD18) in neonatal neutrophils: relationship to gestational age. *Blood.* 1996;87(9):3929–3933.
 32. Anderson DC, Rothlein R, Marlin SD, et al. Impaired transendothelial migration by neonatal neutrophils: abnormalities of Mac-1 (CD11b/CD18)-dependent adherence reactions. *Blood.* 1990;76(12):2613–2621.
 33. Levy O. Impaired innate immunity at birth: deficiency of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the neutrophils of newborns. *Pediatr Res.* 2002;51(6):667–669. doi: 10.1203/00006450-200206000-00001
 34. Decembrino L, De Amici M, De Silvestri A, et al. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(23):2890–2893. doi: 10.1080/14767058.2016.1266479
 35. Linden JR, De Paepe ME, Laforce-Nesbitt SS, Bliss JM. Galectin-3 plays an important role in protection against disseminated candidiasis. *Med Mycol.* 2013;51(6):641–651. doi: 10.3109/13693786.2013.770607
 36. Fermino ML, Polli CD, Toledo KA, et al. LPS-induced galectin-3 oligomerization results in enhancement of neutrophil activation. *PLoS One.* 2011;6(10):e26004. doi: 10.1371/journal.pone.0026004
 37. Sundqvist M, Osla V, Jacobsson B, et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery. *BMC Pediatr.* 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
 38. Haridan US, Mokhtar U, Machado LR, et al. A comparison of assays for accurate copy number measurement of the low-affinity Fc gamma receptor genes FCGR3A and FCGR3B. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116791. doi: 10.1371/journal.pone.0116791
 39. Nagelkerke SQ, Kuijpers TW. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? *Front Immunol.* 2015;5:674. doi: 10.3389/fimmu.2014.00674
 40. Filias A, Theodorou GL, Mouzopoulou S, et al. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. *BMC Pediatr.* 2011;11:29. doi: 10.1186/1471-2431-11-29
 41. Falconer AE, Carr R, Edwards SW. Impaired neutrophil phagocytosis in preterm neonates: lack of correlation with expression of immunoglobulin or complement receptors. *Biol Neonate.* 1995;68(4):264–269. doi: 10.1159/000244245
 42. Källman J, Schollin J, Schalèn C, et al. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78(1):F46–50. doi: 10.1136/fn.78.1.f46
 43. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD001239. doi: 10.1002/14651858.CD001239.pub6
 44. Allen RC. Neutrophil leukocyte: combustive microbicidal action and chemiluminescence. *J Immunol Res.* 2015;2015:794072. doi: 10.1155/2015/794072
 45. Grunwell JR, Giacalone VD, Stephenson S, et al. Neutrophil dysfunction in the airways of children with acute respiratory failure due to lower respiratory tract viral and bacterial coinfections. *Sci Rep.* 2019;9(1):2874. doi: 10.1038/s41598-019-39726-w
 46. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
 47. Mesa MA, Vasquez G. NETosis. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:651497. doi: 10.1155/2013/651497
 48. Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps – the dark side of neutrophils. *J Clin Invest.* 2016;126(5):1612–1620. doi: 10.1172/JCI84538
 49. Desai J, Mulay SR, Nakazawa D, Anders HJ. Matters of life and death. How neutrophils die or survive along NET release and is “NETosis” = necroptosis? *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(11-12):2211–2219. doi: 10.1007/s00018-016-2195-0
 50. Yost CC, Cody MJ, Harris ES, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood.* 2009;113(25):6419–6427. doi: 10.1182/blood-2008-07-171629
 51. Byrd AS, O’Brien XM, Laforce-Nesbitt SS, et al. NETosis in neonates: evidence of a reactive oxygen species-independent pathway in response to fungal challenge. *J Infect Dis.* 2016;213(4):634–639. doi: 10.1093/infdis/jiv435
 52. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics.* 2008;121(4):689–696. doi: 10.1542/peds.2007-2171
 53. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al.; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):58–66. doi: 10.1542/peds.2007-3423
 54. Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol.* 2014;15(4):307–310. doi: 10.1038/ni.2847
 55. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. doi: 10.1128/CMR.00078-09
 56. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a pro-

- spective case-control study. *Lancet*. 2016;387(10031):1928–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00081-7
57. Khosravi A, Yáñez A, Price JG, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):374–381. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.006
58. Iwamura C, Bouladoux N, Belkaid Y, et al. Sensing of the microbiota by NOD1 in mesenchymal stromal cells regulates murine hematopoiesis. *Blood*. 2017;129(2):171–176. doi: 10.1182/blood-2016-06-723742
59. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041
60. Vieira AT, Galvão I, Macia LM, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice. *J Leukoc Biol*. 2017;101(1):275–284. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR
61. Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity*. 2016;45(4):802–816. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.008
62. Kobayashi SD, Voyich JM, Whitney AR, DeLeo FR. Spontaneous neutrophil apoptosis and regulation of cell survival by granulocyte macrophage-colony stimulating factor. *J Leukoc Biol*. 2005;78(6):1408–1418. doi: 10.1189/jlb.0605289
63. Contrino J, Krause PJ, Slover N, Kreuzer D. Elevated interleukin-1 expression in human neonatal neutrophils. *Pediatr Res*. 1993;34(3):249–252. doi: 10.1203/00006450-199309000-00002
64. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):307–337. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.001
65. Hou PC, Yu HR, Kuo HC, et al. Different modulating effects of adenosine on neonatal and adult polymorphonuclear leukocytes. *Scientific World Journal*. 2012;2012:387923. doi: 10.1100/2012/387923
66. Sundqvist M, Osla V, Jacobsson B, et al. Cord blood neutrophils display a galectin-3 responsive phenotype accentuated by vaginal delivery. *BMC Pediatr*. 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2431-13-128
67. Liu W, Yan M, Sugui JA, et al. Olfm4 deletion enhances defense against *Staphylococcus aureus* in chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 2013;123(9):3751–3755. doi: 10.1172/JCI68453
68. Welin A, Amirbeagi F, Christenson K, et al. The human neutrophil subsets defined by the presence or absence of OLFM4 both transmigrate into tissue in vivo and give rise to distinct NETs in vitro. *PLoS One*. 2013;8(7):e69575. doi: 10.1371/journal.pone.0069575
69. Hanna N, Vasquez P, Pham P, et al. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils. *Pediatr Res*. 2005;57(1):56–62. doi: 10.1203/01.PDR.0000147568.14392.F0
70. Kotecha S, Mildner RJ, Prince LR, et al. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants. *Thorax*. 2003;58(11):961–967. doi: 10.1136/thorax.58.11.961

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Мухин Владимир Евгеньевич;

адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8973-7890>;
eLibrary SPIN: 9048-2290;
e-mail: muhinvlm@gmail.com

Соавторы:

Панкратьева Людмила Леонидовна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>;
eLibrary SPIN: 7247-8572;
e-mail: liudmila.pankratyeva@gmail.com

Ярцев Михаил Николаевич, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0952-2801>;
eLibrary SPIN: 7411-6674; e-mail: m_yartsev@mail.ru

Володин Николай Николаевич, д.м.н.,
профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>;
eLibrary SPIN: 1899-7484; e-mail: 0209nnv@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Vladimir E. Mukhin;

address: 10 bld. 1 Pogodinskaya street, 119435, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8973-7890>;
eLibrary SPIN: 9048-2290;
e-mail: muhinvlm@gmail.com

Co-authors:

Liudmila L. Pankratyeva, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>;
eLibrary SPIN: 7247-8572;
e-mail: liudmila.pankratyeva@gmail.com

Mikhail N. Yartsev, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0952-2801>;
eLibrary SPIN: 7411-6674; e-mail: m_yartsev@mail.ru

Nikolay N. Volodin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>;
eLibrary SPIN: 1899-7484; e-mail: 0209nnv@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1462>

Современные H₁-антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в центре внимания биластин

© А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

H₁-антигистаминные препараты II поколения рекомендованы международными и национальными документами для ступенчатой терапии сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей. Они достоверно уменьшают выраженность назальных и глазных симптомов ринита, а также улучшают качество жизни пациентов.

К числу современных H₁-антигистаминных препаратов относится биластин, который является производным пиперидина. Он обладает сильным и селективным воздействием на H₁-рецепторы, быстрым началом и большой продолжительностью действия, эффективностью в отношении назальных и глазных симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита. Биластин не имеет клинически значимого печёночного метаболизма, характеризуется высоким профилем безопасности (отсутствие седативного эффекта, влияния на когнитивные функции, кардиотоксичности, взаимодействия с алкоголем и бензодиазепинами в обычных и высоких дозах). К нему не развивается тахифилаксия при длительном (до 1 года) приёме. Препарат зарегистрирован для клинического применения у взрослых и детей с 12 лет. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что биластин обладает свойствами, предъявляемыми международными руководствами к современным H₁-антигистаминным препаратам.

Ключевые слова: аллергический ринит; антигистаминные препараты II поколения; биластин

Для цитирования: Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Лешенкова Е.В. Современные H₁-антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в центре внимания биластин // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 66–76. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1462>

Modern H₁-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: focus on bilastine

© A.V. Emelyanov, G.R. Sergeeva, E.V. Leshenkova

North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The second generation of H₁-antihistamines is approved for the stepwise treatment of seasonal and perennial allergic rhinitis in adults and children by international and national guidelines. They reduce the severity of nasal and ocular symptoms of rhinitis and improve the quality of life of patients.

Bilastine, a piperidine derivative, is a novel H₁-antihistamine. It has a potent and selective effect on H₁-receptors and a rapid onset and long duration of action and substantially reduces nasal and ocular symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis. Bilastine has no clinically substantial hepatic metabolism and has a high safety profile: it has no sedative effect, does not affect cognitive functions, has no cardiotoxic effects, and does not interact with alcohol and benzodiazepines in normal and high doses. Tachyphylaxis does not develop despite long-term (up to 1 year) use.

Bilastine is registered for clinical use in adults and children aged >12 years. The results of clinical and experimental studies have demonstrated that bilastine has many of the features of modern H₁-antihistamines recommended by international guidelines.

Keywords: Rhinitis; allergic; histamine antagonists; bilastine

For citation: Emelyanov AV, Sergeeva GR, Leshenkova EV. Modern H₁-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: focus on bilastine. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):66–76. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1462>

Статья поступила 25.05.2021
Received: 25.05.2021

Принята к печати 02.06.2021
Accepted: 02.06.2021

Опубликована 10.06.2021
Published: 10.06.2021

Введение

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространённым аллергическим заболеванием, которым страдают около 500 млн человек в мире. АР может развиваться в любом возрасте, хотя чаще наблюдается у детей, подростков и молодых.

Известно, что АР существенно снижает качество жизни пациентов (работоспособность, способность к обучению и др.), способствует развитию патологии ЛОР-органов (синусита, среднего отита, евстахиита, инфекций верхних дыхательных путей и др.). В последние годы убедительно доказана его связь с бронхиальной астмой (БА). Показано, что АР и БА являются единым заболеванием объединённых дыхательных путей. АР, вероятно, представляет его начальную стадию, которая может прогрессировать и приводить к развитию астмы. Эти положения отражены в документе ВОЗ «Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)», впервые опубликованном в 2001 г. Последняя его версия была выпущена в 2020 г. [1, 2].

Классификация и механизмы развития аллергического ринита

АР — это хроническое иммуноглобулин-(Ig) E-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа, проявляющееся зудом, чиханием, ринореей и затруднением носового дыхания. Эти симптомы обратимы спонтанно или под влиянием лечения. Для постановки диагноза АР сочетание у больного всех перечисленных выше проявлений необязательно [1, 3].

В классификации АР предусмотрено выделение интермиттирующего и персистирующего, а также сезонного и круглогодичного АР. По тяжести течения различают лёгкий, средней тяжести, тяжёлый АР, по уровню контроля симптомов — контролируемый, частично контролируемый и неконтролируемый [1–3].

Согласно документу PRACTALL, контроль АР включает в себя отсутствие симптомов заболевания, нарушений сна и дневной активности, нормальные показатели назальной проходимости в течение последних 4 нед. [3].

В последние годы для оценки контроля АР была предложена более простая визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [4]. Она представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см, на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни на своё самочувствие, выраженную в баллах. ВАШ отвечает на вопрос «Насколько симптомы АР беспокоят Вас сегодня?» и может быть оценена от «0» (совсем не беспокоят) до «10» (выраженно беспокоят). ВАШ предусматривает следующие критерии оценки контроля АР: менее 2 — хорошо контролируемый, от 2 до 5 —

частично контролируемый, более 5 — неконтролируемый. Эти критерии контроля использованы в последней версии документа ARIA [2].

Клиническим проявлениям болезни предшествует период сенсибилизации, в течение которого ингаляционные аллергены (пыльца растений, клещ домашней пыли и др.), обладающие фактором проницаемости, достигают антигенпрезентирующих клеток (клеток Лангерганса и макрофагов). После расщепления аллергенов эти клетки представляют их антигенные детерминанты Т-лимфоцитам хелперам, из которых образуются Т-лимфоциты хелперы 2-го типа. Они продуцируют цитокины, отвечающие за синтез IgE плазматическими клетками (интерлейкины 4 и 13) и активацию эозинофилов (интерлейкины 3, 5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, RANTES). IgE за счёт длинного Fc-фрагмента фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов слизистых оболочек дыхательных путей. Собственно аллергическая реакция начинается со связывания ингаляционных аллергенов с реакинами, при котором каждый антиген взаимодействует с двумя молекулами антител. Это является стимулом для секреции тучными клетками преформированных (гистамина, хемотаксических факторов, химазы, триптазы, гепарина и др.) и вновь образующихся медиаторов (лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др.) аллергии. В результате возникают клинические симптомы ранней фазы (через 15–20 мин) аллергической реакции. К их числу относятся зуд, чихание, ринорея и заложенность носа. Центральная роль в их развитии принадлежит гистамину, стимулирующему H₁-гистаминовые рецепторы.

Спустя 4–6 ч после контакта с аллергеном формируется поздняя фаза реакции, в которой участвуют эозинофилы, базофилы, лимфоциты. Накопление этих клеток, обусловленное молекулами адгезии, приводит к развитию аллергического воспаления, ответственного за гиперреактивность слизистой оболочки носа в ответ на действие различных факторов внешней среды. Центральную роль в его формировании отводят эозинофилам. Их избыток в тканях обусловлен повышением продукции в костном мозге, увеличением продолжительности жизни, активацией прилипания к сосудистому эндотелию и повышением хемотаксиса [3].

В последние годы в качестве самостоятельного фенотипа предложено выделять локальный аллергический ринит. Предполагается, что он обусловлен местной продукцией IgE в слизистой оболочке полости носа. Для него характерно отсутствие признаков системной сенсибилизации (отрицательные кожные пробы, отсутствие аллерген специфических IgE в крови). В ряде случаев у детей и взрослых классический АР может сочетаться с локальным («двойной» АР) [5].

Алгоритм диагностики локального АР предусматривает использование назального провокационного теста или теста активации базофилов с аллергенами, выбор которых осуществляется на основании данных аллергологического анамнеза [5].

Лечение аллергического ринита

Целью лечения АР является достижение полного контроля над симптомами, предотвращение прогрессирования заболевания, профилактика БА и развития осложнений (медикаментозного ринита, синуситов, постназальной аспирации, среднего отита, нарушения сна, когнитивных функций и др.) [2].

При онлайн-опросе 328 взрослых в Российской Федерации с использованием шкалы ВАШ было установлено, что большинство респондентов страдали неконтролируемым АР. Их приоритетным выбором являлись H_1 -антигистаминные препараты, независимо от рекомендации врача [6].

Для лечения АР рекомендуется терапия, состоящая из четырёх ступеней. Её принцип заключается в переходе на ступень вверх (step-up) при отсутствии контроля симптомов АР и переходе на ступень вниз (step-down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР [3]. Экспертами ARIA (2020) был предложен алгоритм для выбора ступени лечения с учётом ВАШ [2].

В международных и национальных согласительных документах для лечения АР рекомендованы H_1 -антигистаминные препараты II поколения (пероральные и топические), интраназальные глюкокортикоиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кромоны (интраназальные и глазные), анти-IgE (омализумаб), аллергенспецифическая иммунотерапия (сублингвальная и подкожная). В качестве скорпомощных средств предусмотрено назначение деконгестантов, топических холинолитиков и пероральных глюкокортикоидов [1–3, 7].

Средствами первого ряда для многих пациентов являются H_1 -антигистаминные препараты II поколения, которые назначаются на 2–4 нед. Всем пациентам с АР при первичном обращении и через 2–4 нед. от начала лечения рекомендуется оценить уровень контроля для определения ступени лечения, оценки его эффективности и целесообразности изменения стартовой терапии.

Международные и национальные согласительные документы предусматривают назначение как монотерапии неседативными H_1 -антигистаминными препаратами, так и использование их в комбинации с другими средствами при лечении АР различной степени тяжести [1–3, 7].

H_1 -антигистаминные препараты используются в медицине много лет. Они были синтезированы в 1937 г. французскими учёными А. Staub и D. Vouvet. Первыми в клиническую практику были введены препараты I поколения, хорошо проникающие

через гематоэнцефалический барьер и обладающие многочисленными побочными эффектами (седативным, снотворным, влиянием на когнитивные функции, холинолитическим, действием на серотониновые рецепторы и др.). Позднее, в 80-годы XX века появились H_1 -антигистаминные препараты II поколения, не обладающие седативным эффектом и влиянием на когнитивные функции в терапевтических дозах за счёт плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер. Это обусловлено их липофобностью, наличием электростатического заряда и удалением из центральной нервной системы (ЦНС) транспортными белками (Р-гликопротеином). При приёме внутрь препараты II поколения, как правило, связываются менее чем с 20% центральных H_1 -рецепторов [8]. Эти средства характеризуются высокой селективностью в отношении H_1 -рецепторов гистамина, в связи с чем не обладают М-холинолитической и адренолитической активностью (не вызывают сухости во рту, тахикардии, расстройства аккомодации, повышения внутриглазного давления, вязкости мокроты при бронхиальной астме). Первые представители неседативных H_1 -антигистаминных препаратов (терфенадин и астемизол) в настоящее время не используются из-за их способности удлинять интервал Q-T и вызывать угрожающие жизни нарушения сердечного ритма (желудочковые экстрасистолы по типу «пируэта» и фибрилляцию желудочков).

Основные представители H_1 -антигистаминных препаратов приведены в табл. 1.

К сожалению, несмотря на существующие национальные и международные рекомендации, H_1 -антигистаминные средства I поколения продолжают широко использоваться в лечении различных заболеваний (аллергического ринита, хронической крапивницы, бессонницы и др.) в реальной клинической практике. Вместе с тем более 10 лет назад ведущие эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии опубликовали документ, в котором суммируются данные о безопасности этих средств [9]:

- 1) существующие H_1 -антигистаминные препараты I поколения отрицательно влияют на сон (фазу быстрого движения глазных яблок), способность к обучению и работоспособность пациентов;
- 2) их приём связан с различными (дорожно-транспортными, воздушно-транспортными и водно-транспортными) происшествиями;
- 3) негативное влияние на ЦНС наблюдается при использовании даже минимальных доз препаратов I поколения: хлорфенирамин 4 мг, дифенгидрамин 25 мг, прометазин 10 мг, трипролидин 5 мг;
- 4) их эффект на ЦНС такой же, как при приёме алкоголя и седативных препаратов (бензодиазепинов и др.), и усиливается при одновременном приёме с ними;

Таблица 1. Классификация H_1 -антигистаминных препаратов по химической структуре [9]**Table 1. Classification of H_1 -antihistamine medications based on their chemical structure [9]**

Классы	I поколение	II поколение
Алкиламины	Хлорфенирамин, бромфенирамин, фенирамин, диметинден, трипролидин	Акривастин
Пиперазины	Гидроксизин, оксатомид, буклизин, циклизин	Цетиризин, левоцетиризин
Пиперидины	Кетотифен, дифенилпиралин, ципрогептадин, азатадин	Терфенадин*, астемизол*, дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, эбастин, алкафтадин, мизоластин, рупатадин, биластин
Этаноламины	Дифенгидрамин, клемастин, карбиноксамин и др.	-
Этилендиамины	Антазолин, пириламин, хлоропирамин	-
Фенотиазины	Прометазин, меквитазин	-
Хинуклидилы	Квифенадин, сехифенадин	-
Другие	Доксепин	Азеластин, эмедастин, эпинастин, левокабастин, олопатадин

Примечание. * Препараты, не используемые в клинической практике из-за кардиотоксичности. Доксепин, обладающий анти- H_1 и анти- H_2 действием, относится к классу трициклических антидепрессантов.

Note. * Drugs not used in clinical practice due to cardiotoxicity. Doxepin, which has anti- H_1 and anti- H_2 effects, belongs to the class of tricyclic antidepressants.

- 5) приём классических H_1 -антигистаминных препаратов на ночь не гарантирует отсутствие их влияния на когнитивные функции на следующий день ввиду длительного периода полувыведения, поэтому нецелесообразно комбинировать приём H_1 -антигистаминных средств II (утром) и I (вечером) поколения, что часто используется в клинической практике (например, при лечении зудящих дерматозов);
- 6) существуют категории пациентов, особенно чувствительные к побочным эффектам препаратов I поколения: женщины; пожилые; лица с нарушением функции печени и почек, заболеваниями ЦНС;
- 7) толерантность к негативным психотропным эффектам, как правило, не развивается;
- 8) приём H_1 -антигистаминных препаратов I поколения в высоких дозах может стать причиной смерти новорождённых и детей раннего возраста, а также суицидальных попыток у подростков и взрослых;
- 9) их высокие дозы обладают кардиотоксичными свойствами (нарушают реполяризацию миокарда желудочков).

В отличие от препаратов I поколения, эффективность и безопасность современных H_1 -антигистаминных средств доказана в большом числе двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, соответствующих строгим требованиям доказательной медицины. В них осуществлялось тестирование различных доз этих препаратов, оценивались их сравнительная активность, качество

жизни пациентов, проводился также анализ эффективности и безопасности у особых групп больных (новорождённые, дети, пожилые) [10].

H_1 -антигистаминные препараты II поколения характеризуются целым рядом преимуществ по сравнению с классическими средствами: отсутствием седативного, снотворного эффекта и влияния на когнитивные функции пациентов в терапевтических дозах (см выше); селективным связыванием с H_1 -рецепторами; быстрым началом действия (как правило, через 0,5–1 ч после приёма) и его продолжительностью до 24 ч; возможностью приёма 1 раз в сутки; отсутствием привыкания к ним при длительном применении [10].

Показано, что H_1 -антигистаминные препараты II поколения у пациентов с АР достоверно уменьшают выраженность ринореи, зуда, чихания, глазных симптомов (зуд, слезотечение, гиперемия конъюнктивы), но оказывают меньший эффект на заложенность носа. Они значительно улучшают качество жизни больных. Их терапевтическая эффективность выше, чем у кромонов, но ниже, чем у интраназальных глюкокортикоидов [1, 2]. Неседативные H_1 -антигистаминные средства можно использовать в комбинации с другими препаратами для лечения АР и БА (топическими глюкокортикоидами, кромонами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и др.).

В Российской Федерации в настоящее время для лечения АР зарегистрированы пероральные (лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин, эбастин, рупатадин и би-

ластин) и топические (азеластин, левокабастин, олопатадин) H_1 -антигистаминные препараты II поколения. Пероральные средства выпускаются в виде таблеток, сиропа, капель и сублингвальных таблеток для быстрого рассасывания (эбастин, дезлоратадин). У этих препаратов имеются некоторые отличия. Например, цетиризин может вызывать сонливость у части пациентов; фексофенадин имеет несколько меньшую длительность действия, и в ряде случаев может потребоваться двукратный его приём в течение суток; эбастин и рупатадин интенсивно метаболизируются в печени группой ферментов, принадлежащих системе цитохрома P450, что требует учитывать при одновременном приёме нескольких лекарственных средств.

Эффективность и безопасность биластина при аллергическом рините

Биластин относится к числу последних препаратов, зарегистрированных для лечения АР. По механизму действия он является обратным агонистом H_1 -рецепторов, т.е. стабилизирует их в неактивном состоянии [11].

В культуре клеток биластин дозозависимо подавлял экспрессию генов H_1 -рецепторов. Это предполагает возможность снижения их базального уровня в слизистой оболочке полости носа при предсезонной профилактике АР, что может приводить к уменьшению выраженности симптомов во время пика пыления растений [11].

Биластин быстро всасывается при пероральном приёме. Время достижения его максимальной концентрации в крови составляет 1,3 ч, биодоступность — 61%, связывание с белками плазмы — 84–90%. Пища уменьшает всасывание препарата примерно на 30%, в связи с чем препарат рекомендуется принимать за 1 ч до или через 2 ч после еды [12].

В исследованиях *in vitro* показано, что биластин обладает высокой селективностью в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов и не оказывает влияния на серотониновые, мускариновые M_3 -рецепторы, адренорецепторы, H_2 - и H_3 -рецепторы [13]. Он незначительно метаболизируется в печени, в связи с чем у него нет клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами, являющимися субстратом для системы цитохрома P450 (макролидными антибиотиками, противогрибковыми препаратами и др.). Около 95% препарата выделяется в неизменном виде с мочой (33%) и калом (67%). У пациентов с нарушением функции печени и почек, а также пожилых коррекции дозы не требуется [12].

Исследования в провокационной камере с пыльцой растений показали, что биластин при приеме *per os* характеризуется быстрым (в течение часа) началом действия, продолжительность которого составляет до 24–26 ч [14]. В связи с этим при утреннем

приёме накануне пациент оказывается защищённым от симптомов заболевания утром следующего дня.

Результатами исследования, выполненного с участием 12 здоровых лиц с использованием позиционно-эмиссионной томографии, показано, что биластин при однократном приёме дозы 20 мг практически не связывается с центральными H_1 -рецепторами [8]. В отличие от H_1 -антигистаминных препаратов I поколения, он не усиливает эффекты этанола и бензодиазепинов на ЦНС [15]. В клинических исследованиях препарат в дозе до 40 мг/сут не влиял на психомоторную деятельность, способность здоровых добровольцев управлять автомобилем в стандартном тесте по вождению [16] и выполнять задания по управлению самолётом в условиях гипоксемии [17]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что биластин (20 мг), в отличие от цетиризина (10 мг), не оказывал влияния на когнитивные функции 33 здоровых людей в обычных условиях и при гипоксии на уровне 4000 м, создаваемой в специальной гипобарической камере [18]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния биластина на ЦНС как в обычных, так и экстремальных условиях. Это позволяет отнести его к числу препаратов с доказанным отсутствием седативного эффекта.

В исследовании с участием 30 здоровых добровольцев было показано, что биластин в дозах от 20 до 100 мг не оказывает влияния на продолжительность интервала Q-T на электрокардиограмме, не вызывает нарушений реполяризации желудочков и изменений сердечного ритма [19, 20].

Эффективность и безопасность биластина (20 мг/сут) по сравнению с плацебо и другими H_1 -антигистаминными препаратами при сезонном АР (САР) и круглогодичном АР (КАР) была подтверждена в 6 основных плацебоконтролируемых исследованиях (табл. 2), продолжавшихся в периоды от 2 нед. до 1 года. В качестве препаратов сравнения в них использовались цетиризин (10 мг/сут), дезлоратадин (5 мг/сут), фексофенадин (60 мг 2 раза в сутки). Первичным критерием эффективности лечения было изменение индекса назальных и неназальных симптомов.

Результаты выполненных исследований (см. табл. 2) свидетельствуют о том, что эффективность биластина соответствует таковой других современных H_1 -антигистаминных препаратов, при этом профиль его безопасности сопоставим с плацебо.

При длительном приёме (до 12 мес) клинические эффекты и спектр безопасности биластина существенно не изменяются [23, 25], что имеет большое значение при лечении КАР.

Известно, что АР оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациентов, нарушая их сон, дневную активность и вызывая сексуальную

Таблица 2. Основные исследования биластина у взрослых и детей с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом
Table 2. Clinical trials of bilastine in patients with seasonal allergic rhinitis and perennial allergic rhinitis

Автор / год публикации	Количество пациентов и нозология	Тип исследования и длительность лечения	Результаты
Kuna P. и соавт., 2009 [21]	САР n=681	Плацебо, биластин 20 мг, цетиризин 10 мг, назначаемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней	Существенно лучше плацебо и сопоставимо с цетиризином в лечении симптомов САР. Меньше общее число нежелательных явлений, сонливости, усталости и связанных с препаратом нежелательных явлений по сравнению с цетиризином
Bachert C. и соавт., 2009 [22]	САР n=721	Плацебо, биластин 20 мг, дезлоратадин 5 мг, используемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней	Биластин более эффективен по сравнению с плацебо и сопоставим с дезлоратадином по эффективности и безопасности
Sastre J. и соавт., 2012 [23]	КАР n=650	Плацебо, биластин 20 мг, цетиризин 10 мг, назначаемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней. У 513 пациентов лечение продолжалось в открытой фазе в течение 1 года для оценки безопасности биластина в дозе 20 мг	Post-hoc-анализ показал, что биластин и цетиризин имели сходную эффективность и были более эффективны, чем плацебо. Биластин был безопасен и хорошо переносился в течение 1 года лечения
Okubo K. и соавт., 2017 [24]	КАР n=765	Плацебо, биластин 20 мг, используемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней. Фексофенадин 60 мг <i>per os</i> 2 раза в день в течение 14 дней	По эффективности биластин значительно превосходил плацебо и был сопоставим с фексофенадином. Биластин продемонстрировал быстрое начало действия, и в первый день лечения общая шкала назальных симптомов снижалась в большей степени, чем при использовании фексофенадина
Okubo K. и соавт., 2017 [25]	САР / n=58 КАР / n=64	Биластин 20 мг <i>per os</i> в течение 12 нед. (при САР и КАР) и одного года (только КАР)	Биластин был безопасным, хорошо переносимым и эффективным препаратом у пациентов с САР и КАР. Наблюдаемое улучшение сохранялось в течение 1 года у пациентов с КАР, без уменьшения эффективности препарата
Novak Z. и соавт., 2016 [26]	АР или хроническая крапивница n=509 (дети от 2 до 12 лет)	Плацебо, биластин 10 мг, назначались перорально в течение 12 нед.	Биластин имел профиль безопасности и переносимости, сопоставимый с плацебо

Примечание. САР/КАР — сезонный/круглогодичный аллергический ринит.

Note. САР/КАР — seasonal/perennial allergic rhinitis.

дисфункцию [27, 28]. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что биластин (20 мг/сут) по сравнению с плацебо существенно улучшает качество жизни больных. Его эффективность в отношении качества жизни была такой же, как у лоратадина (10 мг/сут) и дезлоратадина (5 мг/сут) [29, 30].

Исследования биластина у детей

В основные клинические исследования биластина помимо взрослых были включены 198 детей в возрасте от 12 до 18 лет, из которых 81 получал препарат в дозе 20 мг/сут, при этом 68 человек лечились им

в течение 12 мес [31]. Эффективность и безопасность биластина позволила зарегистрировать его для лечения детей этой возрастной группы.

Позднее в европейских странах препарат был одобрен для клинического применения у детей в возрасте от 6 до 11 лет (при массе тела 20 кг и более). Основанием для этого послужили результаты педиатрической программы изучения биластина, включавшей исследования его фармакокинетики и безопасности у детей этой возрастной группы.

Фармакокинетические исследования показали эквивалентность дозы 10 мг в этой возрастной группе и дозы 20 мг у взрослых и подростков [32, 33].

Безопасность биластина изучалась у 509 детей в возрасте от 2 до 11 лет, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом или хронической крапивницей [26]. Большинство участников (80%) этого исследования были в возрасте от 6 до 11 лет, они получали растворимые во рту таблетки по 10 мг или плацебо в течение 12 нед.

Результаты этого исследования показали сопоставимость частоты побочных эффектов в группах детей, лечившихся биластином в дозе 10 мг и плацебо [26].

В настоящее время в странах Европы существуют 2 формы выпуска препарата для детей в возрасте от 6 до 11 лет: растворимые во рту таблетки по 10 мг и раствор (2,5 мг/мл) [34, 35]. В Российской Федерации эти лекарственные формы не зарегистрированы.

Исследования биластина в реальной клинической практике

Исследования в реальной клинической практике позволяют более объективно оценить эффективность и безопасность препаратов, а также выявить неудовлетворённые потребности обычных больных.

В обсервационном многоцентровом исследовании (Франция) с участием 237 врачей-аллергологов и 1080 пациентов с преимущественно среднетяжёлым и тяжёлым течением АР (82%) показано, что основным критерием назначения H_1 -антигистаминных препаратов и прекращения лечения была их эффективность. Большинству пациентов (89,9%) был назначен биластин, реже — эбастин (4,8%) и дезлоратадин (1,9%). В результате 10-дневного лечения эффект был отмечен у 86,1% больных. Среди ранее получавших другую терапию 67,9% пациентов считали, что новый препарат (как правило, биластин) был более эффективным. Нежелательные явления (сонливость, усталость, головная боль, сухость во рту) отмечены у 6,1% пациентов. Для купирования симптомов АР в среднем требовалось 6 дней. Эффект действия лечения быстрее проявлялся у пациентов с сопутствующим аллергическим конъюнктивитом [36].

В проспективное обсервационное наблюдение BENEFICA [37] было включено 3089 пациентов с АР, подавляющее большинство которых получали терапию биластином в течение 2 нед. У них оценивался индекс преимуществ больного АР, состоящий из 2 частей: ожидания пациента от лечения (влияние на симптомы заболевания, воздействие на социальную жизнь, эмоциональный статус) и оценка полученных выгод от терапии. Индекс преимуществ пациента с АР у участников составил $2,7 \pm 0,8$ (при пороговом значении 1), при этом у них наблюдалось достоверное улучшение качества жизни.

В последние годы опубликована серия клинических случаев о положительном опыте использования биластина в реальной клинической практике

у пациентов в возрасте от 9 до 76 лет, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом, хронической спонтанной и индуцированной крапивницей, а также уртикарным васкулитом [38].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Х., 38 лет, научный работник, обратился с жалобами на зуд, чихание, слизистые выделения и заложенность носа, ощущения песка в глазах и слезотечение, нарушение сна и работоспособности, которые возникли около недели назад. Шкала ВАШ 8 баллов.

При сборе анамнеза заболевания было установлено, что его длительность составляет 2 года. Впервые отметил появление вышеперечисленных симптомов весной (в апреле-мае). В первый год обратился к оториноларингологу, которым был поставлен диагноз «вазомоторный ринит» и назначен спрей, содержащий мометазона фураат. Лечение этим препаратом был вынужден прекратить из-за появления кровянистых выделений из носа.

Наследственность отягощена. У родного брата и сына диагностированы аллергический ринит и бронхиальная астма.

Аллергологический анамнез: признаки пыльцевой аллергии, наиболее вероятно сенсibilизация к пыльце берёзы.

Профессиональных вредностей нет. Вредных привычек не имеет.

При объективном обследовании отмечались отёчная слизистая оболочка носа, гиперемия конъюнктивы глаз. Дыхание в лёгких везикулярное, хрипов нет.

В клиническом анализе крови отмечалась эозинофилия (10%).

Спирография: нормальные показатели бронхиальной проходимости, проба с сальбутамолом отрицательна.

Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) 30 (норма до 25) ppb, назальный NO 1500 (норма до 1000) ppb.

На компьютерной томограмме придаточных пазух носа патологических изменений не обнаружено.

В связи с выраженными клиническими симптомами постановка кожных проб с аллергенами была невозможна. В сыворотке крови выявлена повышенная концентрация специфического IgE к пыльце берёзы.

На основании клинической картины заболевания и данных дополнительного обследования был поставлен диагноз: «Аллергический риноконъюнктивит, интермиттирующий, тяжёлое течение, неконтролируемый. Аллергия к пыльце берёзы».

В связи с плохой переносимостью интраназальных глюкокортикоидов назначен биластин в дозе 20 мг 1 раз в день.

При повторном визите через 10 дней от начала приёма препарата отмечен выраженный положительный клинический эффект (уменьшилась выраженность назальных и глазных симптомов заболевания, нормализовался сон и работоспособность), шкала ВАШ 2 балла, FeNO 25 ppb, назальный NO 1200 ppb. Пациенту было рекомендовано продолжить лечение биластином в дозе 20 мг/сут в течение 2 мес. Осенью планируется проведение предсезонно-сезонной аллерген специфической иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы.

Заключение

Таким образом, результаты выполненных контролируемых клинических исследований и данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что биластин обладает многими свойствами современного H₁-антигистаминного препарата II поколения, описанными в документе ARIA [1]: сильное и селективное воздействие на H₁-рецепторы, быстрое начало и большая продолжительность действия, эффективность в лечении САР и КАР. Биластин не имеет клинически значимого печёночного метаболизма, характеризуется высоким профилем безопасности и отсутствием развития тахифилаксии при длительном приёме.

В настоящее время биластин зарегистрирован в Российской Федерации в дозе 20 мг, назначаемой 1 раз сутки, для лечения АРУ взрослых и детей с 12 лет.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании и публикации статьи.

Funding source. This publication 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. А.В. Емельянов — подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи; Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова — подготовка и написание текста статьи. 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).

Authors' contribution. A. V. Emelyanov — preparation, writing and editing of the article; G. R. Sergeeva — preparation and writing of the article; E. V. Leshenkova — preparation and writing of the article. 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.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 108, N 5, suppl. P. 147-334. doi: 10.1067/mai.2001.118891
2. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145, N 1. P. 70–80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
3. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 5. P. 474–494. doi: 10.1111/all.12573
4. Bousquet P.J., Combescure C., Klossek J.M., et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123, N 6. P. 1349–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.033
5. Eguiluz-Gracia I., Testera-Montes A., Rondon C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis // *Allergy.* 2021. doi: 10.1111/all.14848
6. Ненашева Н.М., Шиленкова В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса // *PMЖ «Медицинское обозрение».* 2021. Т. 51, № 1. С. 25–31. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-25-31
7. Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит // *Российский Аллергологический Журнал.* 2017. Т. 14, № 2. С. 47–54. doi: 10.36691/RJA323
8. Farre M., Perez-Manna C., Papaseit E., et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H₁-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers // *Br J Clin Pharm.* 2014. Vol. 78, N 5. P. 970–980. doi: 10.1111/bcp.12421
9. Church M.K., Maurer M., Simons F.E., et al. Risk of first generation H₁-antihistamines: a GA(2)LEN position paper // *Allergy.* 2010. Vol. 65, N 4. P. 459-466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
10. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H₁-antihistamines: Celebrating a century of progress // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 128, N 6. P. 1139–1150. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005
11. Mizuguchi H., Wakugawa T., Sadakata H., et al. Elucidation of inverse agonist activity of bilastine // *Pharmaceutics.* 2020. Vol. 12, N 6. P. 525. doi: 10.3390/pharmaceutics12060525

12. Church M.K., Tiongo-Recto M., Ridolo E., Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies // *Current Medical Research and Opinion*. 2020. N 36. P. 445–454. doi: 10.1080/03007995.2019.1681134
13. Corcóstegui R., Labeaga L., Inneráritu A., et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H₁ receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity // *Drugs R D*. 2005. Vol. 6, N 6. P. 371–384. doi: 10.2165/00126839-200506060-00005
14. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber // *Inflamm Res*. 2010. Vol. 59, N 5. P. 391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4
15. Garcia-Gea C., Martinez J., Ballester M.R., et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled Phase I clinical trials // *Hum Psychopharmacol*. 2014. Vol. 29, N 2. P. 120–132. doi: 10.1002/hup.2378
16. García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R., et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H₁-antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments // *J Clin Psychopharmacol*. 2008. Vol. 28, N 6. P. 675–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b2091
17. Valk P.J., Simons R., Jetten A.M., et al. Cognitive performance effects of bilastine 20 mg during 6 hours at 8000 ft cabin altitude // *Aerosp Med Hum Perform*. 2016. Vol. 87, N 7. P. 622–627. doi: 10.3357/AMHP.4522.2016
18. Reményi A., Grósz A., Szabó S.A., et al. Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study // *Expert Opinion Drug Saf*. 2018. Vol. 17, N 9. P. 859–868 doi: 10.1080/14740338.2018.1502268
19. Tyl B., Kabbaj M., Azzam S., et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and suprathreshold doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough qt study (TQTS) with QTConcentration analysis // *J Clin Pharm*. 2013. Vol. 52, N 6. P. 893–903. doi: 10.1177/0091270011407191
20. Graff C., Struijk J., Kanters J.K., et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study // *Clin Drug Investig*. 2012. Vol. 32, N 5. P. 339–351. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000
21. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., et al.; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study // *Clin Exp Allergy*. 2009. Vol. 39, N 9. P. 1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x
22. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., et al.; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 1. P. 158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x
23. Sastre J., Mullol J., Valero A., et al.; Bilastine Study Group Collaborators. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis // *Curr Med Res Opin*. 2012. Vol. 28, N 1. P. 121–130. doi: 10.1185/03007995.2011.640667
24. Okubo K., Gotoh M., Asako M., et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study // *Allergol Int*. 2017. Vol. 66, N 1. P. 97–105. doi: 10.1016/j.alit.2016.05.014
25. Okubo K., Gotoh M., Togawa M., et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: Results of an open-label trial // *Auris Nasus Larynx*. 2017. Vol. 44, N 3. P. 294–301. doi: 10.1016/j.anl.2016.07.021
26. Novák Z., Yáñez A., Kiss I., et al.; Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety Kuna and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 5. P. 493–498. doi: 10.1111/pai.12555
27. Camelo-Nunes I.C., Sole D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life // *J Bras Pneumol*. 2010. Vol. 36, N 1. P. 124–133. doi: 10.1590/s1806-37132010000100017
28. Kirmaz C., Aydemir O., Bayrak P., et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005. Vol. 95, N 6. P. 525–529. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61013-7
29. Locks R.B., Dos Santos K., da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine // *Clin Otolaryngol*. 2017. Vol. 42, N 2. P. 218–224. doi: 10.1111/coa.12695
30. Jauregui I., Bartra J., del Cuvillo A., et al. Bilastine and quality of life // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, Suppl 3. P. 16–23.
31. Montoro J., Mullol J., Davila I., et al. Bilastine and the central nervous system // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, N 3. P. 9–15.
32. Vozmediano V., Sologuren A., Lukas J.C., et al. Model informed pediatric development applied to bilastine: ontogenic pk model development, dose selection for first time in children and PK study design // *Pharm Res*. 2017. Vol. 34, N 12. P. 2720–2734. doi: 10.1007/s11095-017-2248-6
33. Vozmediano V., Lukas J.C., Encinas E., et al. Model-informed pediatric development applied to bilastine: analysis of the clinical PK data and confirmation of the dose selected for the target population // *Eur J Pharm Sci*. 2019. Vol. 128. P. 180–192. doi: 10.1016/j.ejps.2018.11.016
34. Bilastine 10 mg orodispersible tablets: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
35. Bilastine 2.5 mg/ml oral solution: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
36. Demoly P., Chiriac A.M., Berge B., Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 29. doi: 10.1186/1710-1492-10-29
37. Demoly P., Aubier M., de Blay F., et al. Evaluation of patients' expectations and benefits in the treatment of allergic rhinitis with a new tool: the patient benefit index – the benefica study // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015. Vol. 11, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s13223-015-0073-1

38. Lynde C.W., Sussman G.B., Dion P.L., et al. Multidisciplinary real-world experience with bilastine, a second generation antihistamine // *J Drugs Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 2. P. 145–154. doi: 10.36849/JDD.2020.4835

REFERENCES

- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl.):S.147–S.334. doi: 10.1067/mai.2001.118891
- Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
- Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRAC-TALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. doi: 10.1111/all.12573
- Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1349–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.033
- Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Rondon C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.14848
- Nenasheva NM, Shilenkova VV. Control of symptoms of allergic rhinitis in adults in the Russian Federation: results of an online survey. *RMJ “Medical review”*. 2021;51(1):25–31. (In Russ). doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-25-31
- Polner SA. Federal clinical recommendations: Allergic rhinitis. *Russian Allergological Journal*. 2017;14(2):47–54. (In Russ). doi: 10.36691/RJA323
- Farre M, Perez-Manna C, Papaseit E, et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharm*. 2014;78(5):970–980. doi: 10.1111/bcp.12421
- Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first generation H₁-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H₁-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139–1150. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005
- Mizuguchi H, Wakugawa T, Sadakata H, et al. Elucidation of inverse agonist activity of bilastine. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):525. doi: 10.3390/pharmaceutics12060525
- Church MK, Tiongco-Recto M, Ridolo E, Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(3):445–454. doi: 10.1080/03007995.2019.1681134
- Corcóstegui R, Labega L, Innerarity A, et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D*. 2005;6(6):371–384. doi: 10.2165/00126839-200506060-00005
- Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res*. 2010;59(5):391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4
- García-Gea C, Martínez J, Ballester MR, et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled Phase I clinical trials. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(2):120–132. doi: 10.1002/hup.2378
- García-Gea C, Martínez-Colomer J, Antonijoan R, et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H₁-antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):675–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b2091
- Valk PJ, Simons R, Jetten AM, et al. Cognitive performance effects of bilastine 20 mg during 6 hours at 8000 ft cabin altitude. *Aerosp Med Hum Perform*. 2016;87(7):622–627. doi: 10.3357/AMHP.4522.2016
- Reményi A, Grósz A, Szabó SA, et al. Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(9):859–868. doi: 10.1080/14740338.2018.1502268
- Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QTConcentration analysis. *J Clin Pharm*. 2013;52(6):893–903. doi: 10.1177/0091270011407191
- Graff C, Struijk J, Kanters JK, et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(5):339–351. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000
- Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al.; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x
- Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al.; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x
- Sastre J, Mollo J, Valero A, et al.; Bilastine Study Group Collaborators. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):121–130. doi: 10.1185/03007995.2011.640667
- Okubo K, Gotoh M, Asako M, et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int*. 2017;66(1):97–105. doi: 10.1016/j.alit.2016.05.014
- Okubo K, Gotoh M, Togawa M, et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: Results of an open-label trial. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(3):294–301. doi: 10.1016/j.anl.2016.07.021

26. Novák Z, Yáñez A, Kiss I, et al.; Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):493–498. doi: 10.1111/pai.12555
27. Camelo-Nunes IC, Sole D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):124–133. doi: 10.1590/s1806-37132010000100017
28. Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(6):525–529. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61013-7
29. Locks RB, Dos Santos K, da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(2):218–224. doi: 10.1111/coa.12695
30. Jauregui I, Bartra J, del Cuavillo A, et al. Bilastine and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(Suppl 3):16–23.
31. Montoro J, Mullol J, Davila I, et al. Bilastine and the central nervous system. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):9–15.
32. Vozmediano V, Sologuren A, Lukas JC, et al. Model informed pediatric development applied to bilastine: ontogenic pk model development, dose selection for first time in children and PK study design. *Pharm Res.* 2017;34(12):2720–2734. doi: 10.1007/s11095-017-2248-6
33. Vozmediano V, Lukas JC, Encinas E, et al. Model-informed pediatric development applied to bilastine: analysis of the clinical PK data and confirmation of the dose selected for the target population. *Eur J Pharm Sci.* 2019;128:180–192. doi: 10.1016/j.ejps.2018.11.016
34. Bilastine 10 mg orodispersible tablets: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
35. Bilastine 2.5 mg/ml oral solution: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
36. Demoly P, Chiriac AM, Berge B, Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):29. doi: 10.1186/1710-1492-10-29
37. Demoly P, Aubier M, de Blay F, et al. Evaluation of patients' expectations and benefits in the treatment of allergic rhinitis with a new tool: the patient benefit index – the benefica study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):8. doi: 10.1186/s13223-015-0073-1
38. Lynde CW, Sussman GB, Dion PL, et al. Multidisciplinary real-world experience with bilastine, a second generation antihistamine. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(2):145–154. doi: 10.36849/JDD.2020.4835

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>; eLibrary SPIN: 8036-2985; e-mail: emelav@inbox.ru

Соавторы:

Сергеева Галина Раисовна, к.м.н., доцент; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1544-4336>; eLibrary SPIN: 2474-2933; e-mail: sergeevagr@mail.ru

Лешенкова Евгения Владиславовна, к.м.н.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4616-3166>; eLibrary SPIN: 1078-6570; e-mail: leshenkova@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Alexander V. Emelyanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 41 Kirochnaya street, 191015 Saint-Petersburg, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>; eLibrary SPIN: 8036-2985; e-mail: emelav@inbox.ru

Co-authors:

Galina R. Sergeeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1544-4336>; eLibrary SPIN: 2474-2933; e-mail: sergeevagr@mail.ru

Evgeniya V. Leshenkova, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4616-3166>; eLibrary SPIN: 1078-6570; e-mail: leshenkova@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1447>

Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации

© Е.А. Близнец¹, Е.А. Викторова², Е.А. Вишнева^{3,4}, Э.М. Джобава⁵, Н.И. Ильина^{6,7}, Н.Б. Кузьменко², Е.А. Латышева^{4,7}, Т.В. Латышева^{7,8}, И.А. Манто⁷, Л.С. Намазова-Баранова^{3,4}, Н.М. Ненашева⁹, А.Н. Пампура¹⁰, А.В. Поляков¹, Л.Р. Селимзянова^{3,4,11}, А.Ю. Щербина²

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

³ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ ООО Группа клиник «Креде Эксперто», Москва, Российская Федерация

⁶ Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Москва, Российская Федерация

⁷ Государственный научный центр «Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

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

⁹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Наследственный ангиоотёк — редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина. Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Ассоциацией медицинских генетиков, Национальной ассоциацией экспертов в области первичных иммунодефицитов, Союзом педиатров России были разработаны клинические рекомендации по наследственному ангиоотёку (код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, D84.1). В декабре 2020 года проект был утверждён на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 10.12.2020 № 743/12).

Представленные клинические рекомендации посвящены оптимизации помощи больным наследственным ангиоотёком. Актуальность темы обусловлена гиподиагностикой наследственного ангиоотёка и недостаточной осведомлённостью врачей различных специальностей о проблеме, а также многочисленными сложностями ведения данной категории больных.

В клинических рекомендациях содержится информация об эпидемиологии, этиологии, классификации, патогенезе, характерных клинических проявлениях наследственного ангиоотёка. Подробно описаны современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике наследственного ангиоотёка, сформулированы критерии постановки диагноза. Изложен порядок оказания медицинской помощи пациентам с наследственным ангиоотёком на догоспитальном и госпитальном этапах. Отражены принципы фармако-терапии больных наследственным ангиоотёком, включающие долгосрочную профилактику, краткосрочную профилактику, купирование острых атак. Схемы лечения стратифицированы с учётом возраста и пола пациентов. Рассматриваются немедикаментозные мероприятия по профилактике обострений наследственного ангиоотёка.

В новом издании клинических рекомендаций добавлены разделы с информацией для пациентов и паспорт большого наследственным ангиоотёком.

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

Ключевые слова: ангиоотёк; наследственный ангиоотёк; С1-ингибитор; брадикинин

Для цитирования: Блинец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., Джобавя Э.М., Ильина Н.И., Кузьменко Н.Б., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Манто И.А., Намазова-Баранова Л.С., Ненашева Н.М., Пампура А.Н., Поляков А.В., Селимзянова Л.Р., Щербина А.Ю. Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 77–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1447>

Hereditary angioedema. Clinical guidelines

© Е.А. Bliznetz¹, Е.А. Viktorova², Е.А. Vishneva^{3,4}, Е.М. Dzhobava⁵, N.I. Ilyina^{6,7}, N.B. Kuzmenko², Е.А. Latysheva^{4,7}, T.V. Latysheva^{7,8}, I.A. Manto⁷, L.S. Namazova-Baranova^{3,4}, N.M. Nenasheva⁹, A.N. Pampura¹⁰, A.V. Polyakov¹, L.R. Selimzianova^{3,4,11}, A.Yu. Shcherbina²

¹ Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

³ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ LLC group of clinics Crede Expert, Moscow, Russian Federation

⁶ Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

⁷ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

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

⁹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹¹ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare, potentially life-threatening genetic disease that manifests with skin and mucous/submucosal swelling that occurs under the influence of bradykinin. The clinical guidelines for hereditary angioedema (code for the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems D84.1) were developed in December 2020 by the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, Association of Medical Geneticists, National Association of Experts in the Field of Primary Immunodeficiencies, Union of Pediatricians of Russia. In December 2020, the project was approved at a meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (December 10, 2020 No. 743/12).

The clinical guidelines are devoted to optimizing the clinical care of patients with hereditary angioedema. The topic is relevant owing to the under-diagnosis of hereditary angioedema and insufficient awareness of doctors of various specialties about this problem, as well as the difficulties in managing this category of patients. The clinical guidelines contain information about the epidemiology, etiology, classification, pathogenesis, and common clinical manifestations of hereditary angioedema. Thus, the paper described actual diagnostic approaches and differential diagnosis of hereditary angioedema and established its diagnostic criteria. Medical care algorithms to patients with hereditary angioedema at the prehospital and hospital stages are also described. The principles of pharmacotherapy, including long-term prophylaxis, short-term prophylaxis, and acute therapy, for hereditary angioedema are also presented. Treatment regimens are stratified according to patients' age and gender. Non-drug measures for the prevention hereditary angioedema attacks are considered. Sections were also added in the edition of the new clinical guidelines of hereditary angioedema. Clinical guidelines for hereditary angioedema are intended for practicing doctors of all specialties, students and teachers of medical universities, residents, graduate students of medical universities.

Keywords: angioedema; hereditary angioedema; C1-inhibitor; bradykinin

For citation: Bliznetz EA, Viktorova EA, Vishneva EA, Dzhobava EM, Ilyina NI, Kuzmenko NB, Latysheva EA, Latysheva TV, Manto IA, Namazova-Baranova LS, Nenasheva NM, Pampura AN, Polyakov AV, Selimzianova LR, Shcherbina AY. Hereditary angioedema. Clinical guidelines. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):77–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1447>

Статья поступила 14.04.2021
Received: 14.04.2021

Принята к печати 19.04.2021
Accepted: 19.04.2021

Опубликована 25.05.2021
Published: 25.05.2021

Список сокращений:

АО — ангиоотёк
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 БК — брадикинин
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 КТ — компьютерная томография
 ЛОР — врач-оториноларинголог
 МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения
 НАО — наследственный ангиоотёк
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 сГКС — кортикостероиды для системного применения
 СЗП — свежемороженая плазма
 УДД — уровень достоверности доказательств
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 фаС1-ИНГ — функциональная активность С1-ингибитора
 НАО-FXII — НАО вследствие мутации в гене XII фактора свёртывания крови
 НАО-ANGPT1 — НАО вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1
 НАО-PLG — НАО вследствие мутации в гене плазминогена

НАО-KNG1 — НАО вследствие мутации в гене кининогена 1
 UNK-НАО — НАО вследствие неизвестной мутации
 В2 — брадикининовые рецепторы 2-го типа
 С1-ИНГ — С1-ингибитор
 С4 — С4-фракция комплемента
 С1q — С1q фракции компонента комплемента
 FXII — XII фактор свёртывания крови
 MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) — мультиплексная амплификация лигированных зондов
 SERPING1 (Serp Family G Member 1) — ген, кодирующий С1-ингибитор
 в/в — внутривенно
 п/к — подкожно
 МЕ — международные единицы
 г — грамм
 кг — килограмм
 мг — миллиграмм
 мл — миллилитр

** лекарственный препарат, внесён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП)

лекарственный препарат, используется вне зарегистрированных показаний

Термины и определения

Ангиоотёк (АО) — локализованный, остро возникающий, транзиторный, склонный к рецидивированию отёк кожи или слизистых оболочек. Обычно длится от нескольких часов до нескольких дней и проходит самостоятельно.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Наследственный ангиоотёк (НАО, устаревшее название — наследственный ангионевротический отёк) — редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК). Характерными особенностями отёков при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами для системного применения (сГКС) и антигистаминными препаратами для системного применения [1–4].

НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений [5].

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

В основе развития заболевания лежит дефицит и/или снижение функциональной активности С1-ингибитора (С1-ИНГ) вследствие мутации в гене *SERPING1* (Serp Family G Member 1). К настоящему времени известно более 450 причинно-значимых мутаций. Наследование НАО в абсолютном большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу, однако имеются единичные данные об аутосомно-рецессивном типе наследования. Примерно у 20–25% пациентов заболевание обусловлено вновь возникшей мутацией в гене *SERPING1*, т.е. семейный анамнез отсутствует [6, 7].

С1-ингибитор — сериновая протеаза, которая принимает участие в регуляции работы следующих систем: системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути, фибринолитической системы [8]. Наибольшее значение имеет влияние фермента на калликреин-кининовую систему (рис. 1): в отсутствие С1-ИНГ и/или при снижении его функциональной активности (фаС1-ИНГ) происходит



Рис. 1. Патогенез наследственного ангиоотёка с дефицитом C1-ингибитора (I и II типа).
Fig. 1. The pathogenesis of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (types I and II).

неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин, под воздействием которого расщепляется высокомолекулярный кининоген с образованием БК. Этот эффект усиливает активизация XII фактора свёртывания крови (FXII) в результате запуска свёртывания крови по внутреннему механизму, так же обусловленному отсутствием и/или нарушением функциональной активности C1-ИНГ [9–11].

БК — основной медиатор отёков при НАО. Вследствие взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2-го типа (B2) происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отёка различной локализации. При выраженном АО слизистой оболочки кишечника возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии. Брадикинин быстро расщепляется на пептиды эндогенными металлопротеиназами, включая ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [4, 10–12].

Несмотря на активизацию процессов свёртывания крови, у пациентов с НАО не отмечено повышенной склонности к тромбообразованию, благодаря тому, что в отсутствии C1-ИНГ активизирована также и система фибринолиза, что приводит к повышенной трансформации плазминогена в плазмин [10, 13, 14].

Патогенез НАО без дефицита C1-ИНГ до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов даёт основания предполагать, что ключевым медиатором отёка также может являться брадикинин [1]. Чаще всего к развитию этой формы НАО приводит мутация

в гене XII фактора свёртывания крови (НАО-FXII) (примерно 25% всех случаев НАО без дефицита C1-ИНГ). Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью (более 90% мужчин-носителей мутации и более 40% женщин-носителей мутации не имеют клинических проявлений заболевания) [3, 15]. Описаны также единичные случаи развития НАО без дефицита C1-ИНГ вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1), плазминогена (НАО-PLG), кининогена 1 (НАО-KNG1). Однако при НАО без дефицита C1-ИНГ выявить причинно-значимую мутацию чаще всего не удаётся, в таком случае при типичной клинической картине и наличии семейного анамнеза выставляется диагноз НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО) [1, 16–18].

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

Распространённость НАО с дефицитом C1-ИНГ — 1:50 000 [1, 19]. В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 276 пациентов (табл. 1) [19]. Несмотря на то, что наследование заболевания не сцеплено с полом, количество пациентов женского пола превалирует над количеством пациентов мужского пола (см. табл. 1) [20]. Точная распространённость форм НАО без дефицита C1-ИНГ неизвестна [21].

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

D 84.1 Дефект в системе комплемента (данный код используется для кодирования НАО с дефици-

Таблица 1. Данные российского регистра пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора

Table 1. Data from the Russian registry of patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency

Возраст пациентов, лет	Мужчины	Женщины
до 5	3	4
от 5 до 10	16	16
от 10 до 18	19	19
от 18 до 30	15	39
от 30 до 45	25	56
старше 45	16	48
Всего	94	182

том С1-ИНГ (I и II типов) и для НАО без дефицита С1-ИНГ [22].

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

НАО с дефицитом С1-ИНГ:

- НАО I типа обусловлен снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме (85% всех случаев НАО) [1];
- НАО II типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15% всех случаев НАО) [1].

НАО без дефицита С1-ИНГ (без патологии системы комплемента):

- НАО с мутацией в гене XII фактора свёртывания крови (НАО-FXII);
- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО-KNG1);
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО),

устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [1, 23, 24].

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

Характерен ранний дебют заболевания в первой или второй декаде жизни, однако возможно более позднее появление первых симптомов вплоть до пожилого возраста [25, 26]. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако у 25% пациентов он отсутствует [25]. Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными препаратами для системного применения и с ГКС [1, 3, 19].

К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся периферические отёки, абдоминальные атаки и отёки верхних дыхательных путей.

Периферические отёки — наиболее частое клиническое проявление заболевания, наблюдаемое практически у 100% пациентов с НАО. Отёки рецидивирующие, не сопровождаются крапивницей. Кожные покровы над отёком не гиперемированы и обычной температуры. Отёки медленно нарастают, их средняя продолжительность 2–4 сут. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отёка. Наиболее частая локализация — область верхних и нижних конечностей [25, 27].

Абдоминальные атаки — второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО (более 80%). Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, можно выявить отёк участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику острого живота. Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза [25, 27].

Отёки, способные привести к асфиксии (потенциально фатальные отёки): отёк гортани, отёк языка, отёк связочного аппарата и нёбной занавески. При отёке языка отмечается существенное увеличение его в объёме, часто язык не помещается в ротовой полости [25, 27–29].

К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие:

- интенсивные головные боли (возникают при отёке мозговых оболочек), сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительными к действию анальгетиков;
- сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при отёке мочевого пузыря и уретры;
- отёки мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;
- отёки суставов;
- боль и/или ощущение сдавления в области грудной клетки, не сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме;

- боль в области почек;
- боль в области пищевода [27].

У пациентов могут иметь место «предвестники» отёков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др. [25, 26].

Маргинальная эритема — не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов—двух суток. Могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться его «предвестником» [30].

Триггеры:

- механическая травма (в том числе длительное сдавление, укол, ушиб, оперативные вмешательства, инвазивные методы обследования и др.);

- острые инфекции/декомпенсация любой сопутствующей патологии;
- менструация/беременность/лактация;
- приём эстрогенов;
- приём ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- стресс [31].

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

Всем пациентам с подозрением на НАО рекомендуется проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями с целью уточнения диагноза (табл. 2):

Таблица 2. Критерии диагностики наследственного ангиоотёка

Table 2. Diagnostic criteria for hereditary angioedema

Критерии	НАО с дефицитом C1-ингибитора	НАО без дефицита C1-ингибитора
Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье	<p>≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие периферические АО • рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей <p>Дополнительный критерий: семейный анамнез и диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ) и ≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ) при повторном исследовании • выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i> 	<p>≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие периферические АО • рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей <p>Дополнительный критерий: семейный анамнез и уровни C1-ИНГ и его функциональной активности в двух исследованиях не снижены, или их снижение диагностически незначимо. и ≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие семейного анамнеза • выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в одном из генов: плазминогене, XII факторе свёртывания крови, ангиопоэтин-1
Диагностические критерии для пациентов с клиническими проявлениями НАО, у которых есть член семьи с подтверждённым диагнозом НАО и установленным типом	<p>У пациента есть родственник с подтверждённым диагнозом НАО и установленным типом</p> <p>≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие АО • рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей <p>и ≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ) • выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника) 	<p>У пациента есть родственник с подтверждённым диагнозом НАО без дефицита C1-ингибитора</p> <p>≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие АО • рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей <p>и (только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация)</p> <ul style="list-style-type: none"> • причинно-значимая мутация с доказанной патогенностью в одном из генов (как у родственника): плазминогене, XII факторе свёртывания крови, ангиопоэтин-1
Диагностические критерии для пациентов без клинических проявлений НАО (доклиническая стадия), у которых есть член семьи с подтверждённым диагнозом НАО	<p>У пациента есть родственник (кровный) с подтверждённым диагнозом НАО с дефицитом C1-ингибитора и установленным типом</p> <p>и ≥1 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ) • выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника) 	<p>Только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация.</p> <p>У пациента есть родственник с подтверждённым диагнозом НАО без дефицита C1-ингибитора</p> <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> • выявлена причинно-значимая мутация с доказанной патогенностью в одном из генов (как у родственника): плазминогене, XII факторе свёртывания крови, ангиопоэтин-1

- приобретённым ангиоотёком с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора;

- АО, вызванным приёмом ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- АО, вызванным медиаторами тучных клеток;
- идиопатическим АО [3, 32];
- псевдоангиоотёками (гипопротеинемические отёки, синдром Мелькерссона–Розенталя, синдром верхней полой вены и др). [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием (псевдоангиоотёки) рекомендуется помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток и проходят бесследно; если отёк сохраняется более длительное время, то диагноз АО маловероятен. В большинстве случаев исключение этих заболеваний, приводящих к развитию псевдоангиоотёка, возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра [33].

2.1. Жалобы и анамнез

(см. раздел «Клиническая картина»).

2.2. Физикальное обследование

При физикальном осмотре у всех пациентов с подозрением на НАО для установления диагноза рекомендуется определить характер отёка для выявления признаков, типичных для ангиоотёков при НАО (отёк бледный и не зудящий, плотный, при надавливании на него не остаётся ямки) [1, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам с жалобами на нарушение дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором рекомендуется провести визуальное обследование верхних дыхательных путей, оценку звучности голоса, возможности глотания с целью оценки проходимости верхних дыхательных путей [28, 29, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Отёк нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо (в среднем составляет от 20 до 40 мин) [28, 29].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

НАО I типа диагностируется в случае, когда уровень С1-ИНГ и уровень его функциональной активности составляют менее 50% от нормы. НАО II типа диагностируется при снижении функциональной активности С1-ИНГ более чем на 50% от нормы при отсутствии диагностически значимого снижения уровня С1-ИНГ (табл. 3) [36].

Всем пациентам-пробандам с подозрением на НАО рекомендуется двукратное исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови или исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для подтверждения диагноза НАО I или II типа (см. табл. 2, 3; Приложение Б1) [1, 3, 37–39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Изменённые показатели (С1-ингибитор, функциональная активность С1-ингибитора) требуют подтверждения с интервалом не менее чем 1 мес. Желательно проведение хотя бы одного из исследований во время развития ангиоотёка, особенно в случае, если данные клинической картины не соответствуют данным проведённых исследований [3].

Принимая во внимание, что период полувыведения ингибитора С1-эстеразы составляет 62 ч, целесообразно проводить измерения не менее чем через 3 дня после отмены препарата ингибитора С1-эстеразы человека. Икатибант не влияет на сроки проведения анализов [40].

У здоровых женщин уровни С1-ингибитора и его функциональной активности в плазме крови снижаются во время беременности и возвращаются к норме после родоразрешения, поэтому результаты анализов должны интерпретироваться с осторожностью. Рекомендуется повторить анализы после родоразрешения для подтверждения диагноза НАО [1].

В случае если у пациента выявлена причинно-значимая мутация в гене *SERPING1* (относится к патогенным или вероятно-патогенным, согласно принятым критериям), проведение повторно-

Таблица 3. Лабораторная диагностика наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора (НАО I и II типов)
Table 3. Laboratory diagnostics of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (NAO types I and II)

Показатель	I тип НАО	II тип НАО
Уровень С1-ингибитора	↓ (<50% от нормы)	N/↑
Функциональная активность С1-ингибитора	↓ (<50% от нормы)	
С4	↓ (<50% от нормы)	

го исследования уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови не является обязательным [39, 41].

Всем пациентам-родственникам с подозрением на НАО рекомендуется однократное исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови или поиск ранее выявленной у пробанда причинно-значимой мутации в гене *SERPING1* молекулярно-генетическими методами для подтверждения диагноза НАО I или II типа (см. табл. 2, 3; Приложение Б1) [1, 3, 37–39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО I и II типов (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) рекомендовано скрининговое обследование: исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови и/или поиск ранее выявленной причинно-значимой мутации в гене *SERPING1* у пробанда молекулярно-генетическими методами (для НАО I и II типов) с целью своевременной диагностики НАО (см. табл. 2; Приложение Б2) [1, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Ранняя постановка диагноза, в том числе на доклиническом этапе, снижает риск фатального исхода при развитии первого приступа НАО с отёком верхних дыхательных путей [1, 28].

У всех детей при наличии семейного анамнеза до исключения диагноза следует предполагать НАО [19, 42].

Выявленная ранее мутация должна быть причинно-значимой (относиться к патогенным или вероятно-патогенным, согласно принятым критериям), в противном случае целесообразно только исследования уровня С1-ИНГ в крови и функциональной активности С1-ИНГ в крови. В случае получения сомнительных результатов исследования уровня С1-ИНГ в крови и функциональной активности С1-ИНГ в крови необходимо повторить исследование [36].

Детям до 1 года (у которых есть клинические признаки НАО и/или есть семейный анамнез НАО) рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для ранней постановки диагноза (см. Приложение Б2) [42–44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. В норме у детей до 1 года уровни С1-ИНГ и его функциональной активности значительно ниже, чем у взрослых, поэтому ис-

пользование этих показателей у детей до года с целью диагностики НАО неинформативно. Также неинформативным считается исследование концентрации комплемента в пуповинной крови доношенных новорождённых, так как её уровень ниже, чем у взрослых. Уровень антигена и функциональная активность С1-ИНГ соответствуют соответственно 70 и 62% от показателей у взрослых [1].

Цельная кровь является предпочтительным биоматериалом для молекулярно-генетического исследования. Однако при трудностях предоставления крови данное исследование можно проводить на любых тканях человека (буккальный эпителий слюны, клетки в моче, биопсийный и секционный материал и т.п.).

Всем пациентам с подозрением на НАО при расхождении данных клинической картины и результатов лабораторных исследований или при сомнительных результатах лабораторных тестов рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA с целью поиска причинно-значимых мутаций для подтверждения диагноза [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Проведение молекулярно-генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО I и II типа при наличии типичной клинической картины и диагностически значимого снижения уровня и/или функциональной активности ингибитора С1-эстеразы. Кроме того, отсутствие описанных мутаций при молекулярно-генетическом обследовании не исключает диагноза НАО [1, 2].

Определение уровня С4 фракции комплемента (С4) пациентам с подозрением на НАО рекомендуется с целью скрининга (см. табл. 3) [1, 45–47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. У пациентов с НАО I и II типов отмечается снижение С4 компонента комплемента (см. табл. 3), однако данный показатель не может быть использован для постановки диагноза, так как он может быть снижен при многих других заболеваниях [1, 3].

Пациентам с подозрением на НАО не рекомендуется определение уровня С2 и С3 фракций комплемента ни с целью скрининга, ни с целью постановки диагноза [1, 2, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Всем взрослым пациентам с дефицитом С1-ИНГ и рецидивирующими ангиоотёками без крапивницы, но без семейного анамнеза или выявленной

мутации в гене *SERPIN1* рекомендуется исследование уровней C1q фракции компонента комплемента (C1q) в крови и определение наличия антител к C1q в крови для исключения приобретённого ангиоотёка (см. Приложение Б1) [1–3, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Приобретённый ангиоотёк имеет схожую клиническую картину и является фенокопией НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к C1-ИНГ или повышенным его потреблением. При лабораторных исследованиях отмечается снижение количества или функциональной активности C1-ингибитора, как правило, менее выраженное, чем при НАО [1–3, 49].

Пациентам с НАО, получавшим свежзамороженную плазму, с целью своевременной диагностики инфекционных заболеваний рекомендуется проведение ежегодного обследования:

- определение антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) [определение антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-1 (human immunodeficiency virus, HIV 1) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (human immunodeficiency virus, HIV 2) в крови];
- определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (hepatitis B virus) в крови;
- определение антител к вирусу гепатита С (hepatitis C virus) в крови [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Все пациенты с НАО потенциально могут получать препараты крови человека, сопряжённые с риском передачи трансмиссивных инфекций: свежзамороженную плазму и ингибитор C1-эстеразы человека. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая передачи с препаратом ВИЧ, гепатитов В и С и парвовируса В19 при введении концентрата ингибитора C1-эстеразы человека [50].

Всем пациентам с НАО рекомендуется определение основных групп по системе АВ0 и определение антигена D системы резус (резус-фактор) для обеспечения возможности быстрого введения свежзамороженной плазмы при возникновении такой необходимости [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам с нормальными показателями C1-ИНГ и его функциональной активности при двукратном исследовании, но имеющим характерную для НАО клиническую картину и/или семейный анамнез, с целью поиска причинно-значимых мута-

ций для подтверждения диагноза НАО без дефицита C1-ИНГ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования:

- экзона 9 гена *F12* методом секвенирования;
- гена *ANGPT1* методом секвенирования;
- гена *KNG1* методом секвенирования;
- на наличие мутации с.988A>G (p.Lys330Glu)

в гене *PLG* методами прицельного поиска мутации (см. табл. 2, Приложение Б1) [16, 17, 21, 52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. В случае НАО без дефицита C1-ИНГ данный вид обследования является единственным методом верификации диагноза [16, 17, 21, 52, 53].

Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО без дефицита C1-ИНГ (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) с целью своевременной диагностики НАО без дефицита C1-ИНГ рекомендуется поиск ранее выявленной у пробанда причинно-значимой мутации молекулярно-генетическими методами прицельного поиска мутации (см. табл. 2) [10, 36, 54–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

УЗИ и/или КТ органов брюшной полости рекомендуется пациентам при выраженных болях в животе с целью проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями с клинической картиной острого живота [57–60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

2.5. Иные диагностические исследования

Консультация врача-хирурга рекомендована пациентам с выраженной абдоминальной атакой для дифференциальной диагностики с заболеваниями, приводящими к клинике острого живота [61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется консультация врача-оториноларинголога (ЛОР) и/или врача-анестезиолога-реаниматолога пациентам с признаками отёка верхних дыхательных путей с целью объективизации жалоб и оценки проходимости дыхательных путей [1, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам с НАО рекомендуется проведение коррекции сопутствующей патологии врачами других специальностей, так как это может приводить к утяжелению течения НАО [1, 31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

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

Терапия НАО состоит из трёх основных компонентов (табл. 4):

- купирования отёков;
- краткосрочной профилактики (перед оперативным вмешательством и стоматологическими манипуляциями);
- долгосрочной профилактики при тяжёлом течении или частых приступах заболевания (профилактика рецидивов).

3.1. Купирование отёков

Все отёки дыхательных путей, отёки в области лица и шеи, тяжёлые абдоминальные атаки, а в ряде случаев и тяжёлые периферические отёки (например, отёк половых органов у мужчин) требуют активной терапии в связи с риском развития смертельного исхода вследствие асфиксии или инвалидизации (осложнения длительной гипоксии головного мозга, наложение цистостомы при длительной обструкции мочевыводящих путей, наложение трахеостомы и др.) [1, 19, 27, 28].

Пациентам с НАО I и II типов с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими отёками, сопряжёнными

с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования отёков с целью купирования отёка (табл. 5; Приложение Б3) [1, 28, 62–71].

Для взрослых и детей от 8 лет: **уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**;

для детей младше 8 лет: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**.

Комментарий. Икатибант — высокоселективный антагонист брадикининовых рецепторов 2-го типа [62, 64, 65, 72]. Ингибитор С1-эстеразы человека — концентрат, получаемый из донорской крови [1, 42, 73].

Пациентам с НАО I и II типов с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими отёками, сопряжёнными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования отёков не позднее 30 мин после попадания пациента в лечебно-профилактическое учреждение: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования отёка (см. табл. 5; Приложение Б3) [1, 28, 62–71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентов с НАО I и II типов рекомендуется обеспечить препаратами для купирования отёков

Таблица 4. Терапия наследственного ангиоотёка

Table 4. Hereditary angioedema therapy

Направление терапии	Препараты для взрослых	Препараты для детей
Купирование отёков	<ul style="list-style-type: none"> • Икатибант • Ингибитор С1-эстеразы человека¹ • Свежезамороженная плазма² 	<ul style="list-style-type: none"> • Икатибант (у детей старше 2 лет) • Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет) • Свежезамороженная плазма
Краткосрочная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибитор С1-эстеразы человека (у взрослых и детей старше 2 лет) • Даназол • Свежезамороженная плазма 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет) • Свежезамороженная плазма • #Даназол (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы)
Долгосрочная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> • Даназол • #Транексамовая кислота** • #Прогестагены (#дезогестрел, #линэстренол)³ • #Ингибитор С1-эстеразы человека 	<ul style="list-style-type: none"> • #Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет) • #Транексамовая кислота** • #Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру)

¹ На территории РФ зарегистрирован только ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного введения, поэтому здесь и далее будет указываться препарат именно для внутривенного введения.

² Свежезамороженная плазма должна использоваться только при отсутствии быстрого доступа к терапии с доказанной эффективностью (икатибант, концентрат ингибитора С1-эстеразы человека) и не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии (как в контексте купирования отёков, так и в контексте краткосрочной профилактики), так как не стандартизирована по количеству ингибитора С1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать ангиоотёк у пациента с НАО.

³ Только для женщин детородного возраста.

Таблица 5. Препараты, назначаемые пациентам с наследственным ангиоотёком, для купирования отёков**Table 5. Hereditary angioedema on-demand therapy**

Препарат	Взрослые	Дети
Икатибант	По 30 мг п/к	С 2 лет, в зависимости от массы тела: 12–25 кг — по 10 мг 26–40 кг — по 15 мг 41–50 кг — по 20 мг 51–65 кг — по 25 мг >65 кг — по 30 мг ⁴
Ингибитор С1-эстеразы человека	По 20 МЕ/кг в/в	20 МЕ/кг в/в
Свежемороженая плазма (только при отсутствии других опций)	По 400 мл в/в	По 10 мл/кг массы тела в/в

на дому и обучить технике самостоятельного введения для раннего купирования отёка и предотвращения фатального исхода [74–76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека могут быть использованы самостоятельно пациентами в домашних условиях [19, 70, 74–76]. Самостоятельное введение препаратов имеет решающее значение для эффективной терапии острых приступов, поскольку раннее лечение при развитии приступа более эффективно и предотвращает развитие осложнений [1, 66, 68–71]. Позднее назначение препаратов может привести к фатальному исходу при отёке верхних дыхательных путей [69, 77].

Пациентам с НАО без дефицита С1-ИНГ с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и тяжёлыми периферическими отёками, сопряжёнными с развитием осложнений (например, отёк половых органов с острой задержкой мочи у мужчин), рекомендуется ввести #икатибант и/или #ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования отёка (дозировки см. в табл. 5, Приложении Б3) [78–85].

Для взрослых: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4);**

для детей: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарий. Для НАО без дефицита С1-ИНГ данных рандомизированных исследований по оценке эффективности икатибанта, концентрата ингибитора С1-эстеразы человека, свежемороженой плазмы нет. Данные об эффективности применения икатибанта и ингибитора С1-эстеразы человека противоречивы. При неэффективности указанных препаратов следует проводить симптоматическую терапию [78–81, 86].

Рекомендуется обеспечить доступность для самостоятельного введения препаратов с целью купирования не менее чем двух атак для достижения разрешения отёка при неэффективности первого введения препаратов и/или для купирования рецидивов [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. В большинстве случаев однократного введения патогенетических препаратов (икатибант, препарат ингибитора С1-эстеразы человека) достаточно для купирования симптомов НАО. Однако в некоторых случаях однократного введения препарата (особенно при позднем введении) бывает недостаточно для купирования отёка, не исключено также развитие повторных, в том числе жизнеугрожающих, приступов [64–67, 87].

Пациентам с НАО рекомендуется использовать свежемороженую плазму крови для купирования отёка в случае отсутствия быстрого доступа к концентрату ингибитора С1-эстеразы и икатибанту (дозировки см. в табл. 5, Приложении Б3) [19, 42, 88–91].

Для пациентов с НАО I и II типов: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4);**

для пациентов с НАО без дефицита уровня С1-ингибитора: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарий. Свежемороженая плазма не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии, так как не стандартизирована по количеству ингибитора С1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать АО у пациента с НАО. Введение плазмы сопряжено с риском передачи трансмиссивных инфекций, а также развития большого числа нежелательных реакций (в том числе анафилактического шока) [2, 77].

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фиразир®. Режим доступа: <https://apteka.hk/instrukciya/firazyr.pdf>. Дата обращения: 15.02.2021.

Пациентам с АО верхних дыхательных путей в случае неэффективности терапии антигистаминными препаратами для системного применения и сГКС и наличии характерных признаков НАО в клинической картине рекомендуется ввести свежемороженную плазму крови для купирования отёка [88, 92, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Пациентам с НАО I и II типов не рекомендуется назначение #транексамовой кислоты** и даназола для купирования острых отёков [1, 77, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам с НАО I и II типов настоятельно не рекомендуется назначение сГКС, эпинефрина**, антигистаминных препаратов для системного применения с целью купирования любых видов отёков [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам с НАО с АО в области гортани при нарастании отёка или неэффективности проводимой терапии настоятельно рекомендуется госпитализация в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение с целью создания условий для проведения реанимационных мероприятий [1, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам с НАО с АО в области гортани при неэффективности проводимой терапии и признаках нарастающей обструкции дыхательных путей рекомендуется раннее проведение коникотомии/наложение трахеостомы или проведение интубации трахеи для обеспечения проходимости дыхательных путей (см. Приложение Б3) [28, 29, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.2. Краткосрочная профилактика

Заболевание НАО не может рассматриваться как противопоказание к стоматологическому/диагностическому/оперативному вмешательству.

Пациентам с НАО I и II типов рекомендуется проводить краткосрочную профилактику (табл. 6, Приложение Б3) перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта, для предотвращения развития отёка [95–98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Отёки, связанные с данными процедурами, обычно возникают в течение 48 ч от манипуляции [1].

Пациентам с НАО I и II типов перед проведением срочных и плановых оперативных вмешательств (в том числе малых и стоматологических манипуляций), инвазивных медицинских исследований в качестве премедикации рекомендуется внутривенное введение препарата ингибитора С1-эстеразы человека для снижения риска развития отёков после данных интервенций (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) [42, 95–99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Препарат ингибитора С1-эстеразы человека является препаратом выбора для краткосрочной профилактики. Его применение наиболее эффективно снижает риск развития отёков после медицинских процедур в сравнении с другими препаратами [96]. Ингибитор С1-эстеразы человека должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры, оптимальный период — за 1–6 ч до манипуляции (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) [1].

Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, таким как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы человека рекомендуется начать приём даназола (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) или уве-

Таблица 6. Препараты, назначаемые пациентам с наследственным ангиоотёком I и II типов для краткосрочной профилактики

Table 6. Hereditary angioedema of types I and II short-term prophylaxis

Препарат	Взрослые	Дети
Ингибитор С1-эстеразы человека	По 1000 МЕ в/в	По 15–30 МЕ/кг массы тела в/в
Свежемороженая плазма (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы человека)	По 400 мл в/в	По 10 мл/кг массы тела
Даназол	По 2,5–10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2–3 дня после (максимальная доза 600 мг)	#Даназол только при отсутствии других препаратов: по 2,5–10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2–3 дня после (максимальная доза 600 мг)

личить дозу даназола в 2 раза от исходной (если пациент получает базисную терапию этим препаратом) за 5–7 дней до планируемой манипуляции. Через 3–4 дня после оперативного вмешательства/инвазивного исследования рекомендуется отменить даназол или вернуться к исходной дозе базисной терапии [42, 96, 98, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. У детей #даназол может быть использован в качестве метода краткосрочной профилактики, только если отсутствует ингибитор С1-эстеразы человека [101].

Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к срочным и плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, таким как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы и даназола рекомендуется вводить свежемороженную плазму (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) [1, 2, 42, 89, 102, 103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Пациентам с НАО I и II типов с целью подготовки к любым инвазивным медицинским вмешательствам не рекомендуется вводить сГКС и антигистаминные препараты для системного применения с целью профилактики развития отёков [2, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Всех пациентам с НАО I и II типов, проходящих любые инвазивные медицинские вмешательства, рекомендуется обеспечить препаратами для купирования не менее 2 жизнеугрожающих атак — икатибантом или ингибитором С1-эстеразы человека (Приложение Б3) [1, 2, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Любая профилактическая премедикация не исключает развития «прорывных»

приступов, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением, при этом должны быть созданы условия для купирования приступа [95, 96, 99].

Доказательной базы о необходимости и эффективности краткосрочной профилактики у пациентов с НАО без дефицита С1-ИНГ нет [86].

3.3. Долгосрочная профилактика

Основная задача долгосрочной профилактики — уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента. Терапию рекомендуется индивидуализировать в зависимости от особенностей течения, наличия противопоказаний, технических возможностей для получения той или иной терапии. Четыре группы препаратов рекомендовано использовать для долгосрочной профилактики НАО I, II типа (табл. 7): даназол, #препарат ингибитора С1-эстеразы человека, #транексамовая кислота**, #прогестагены.

Всем пациентам с НАО I и II типов рекомендуется оценивать необходимость назначения препаратов для долгосрочной профилактики на каждом визите [1, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Взрослым пациентам с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение даназола (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3) для профилактики развития отёков [104–106].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Даназол назначают в стартовой дозе 200–600 мг/сут, а затем постепенно снижают дозу до минимальной необходимой до отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы препарата с постепенным уве-

Таблица 7. Препараты, назначаемые пациентам с наследственным ангиоотёком I и II типов для долгосрочной профилактики

Table 7. Hereditary angioedema of types I and II long-term prophylaxis

Препараты	Взрослые	Дети
Даназол	По 100 мг через 1 день — 600 мг/сут	Только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру. По #2,5 мг/кг массы тела (максимальная однократная доза 200 мг)
#Транексамовая кислота**	По 30–50 мг/кг массы тела, разделённых на 4 приема (до 6 г)	Старше 3 лет: по 20–40 мг/кг массы тела, разделённых на 4 приёма
#Ингибитор С1-эстеразы	По 500–3000 МЕ в/в 2 раза/нед	По 20 МЕ/кг массы тела 2 раза/нед
#Прогестагены	Только для женщин детородного возраста, согласно инструкции к конкретному препарату	Не применяются

личением. В любом случае необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов [1, 2, 19, 77].

Пациентам, получающим даназол в качестве долгосрочной профилактики, перед началом терапии и на протяжении всего периода приёма препарата рекомендуется проведение регулярных обследований для оценки наличия противопоказаний и контроля побочных эффектов (Приложения А3.2, А3.3) [1, 2, 19, 77, 107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Детям с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение #ингибитора С1-эстеразы человека для профилактики отеков [2, 19, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Детям, достигшим V стадии половой зрелости по Таннеру, с НАО I/II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение #даназола для профилактики отеков строго по жизненным показаниям (частые рецидивирующие отеки, в том числе жизнеугрожающе локализованные) с подбором минимально необходимой дозы по решению врачебной комиссии [1, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Даназол можно назначать *off label* детям, достигшим V стадии половой зрелости по Таннеру, только в случае когда польза от приёма препарата превышает риск (частые, тяжёлые отеки, в том числе жизнеугрожающе локализованные). Рекомендуемая доза — 2,5 мг/кг с последующей коррекцией терапии до минимальной эффективной дозы (максимальная однократная доза составляет 200 мг/сут). Применение даназола у детей требует тщательного контроля безопасности [1, 42].

Взрослым пациентам и детям с I и II типа при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение транексамовой кислоты** для профилактики развития отеков (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3) [108, 109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Транексамовая кислота имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с даназолом, однако в качестве долгосрочной профилактики НАО эффективна только у небольшого числа пациентов. Учитывая возможное влияние антифибринолитических средств (#транексамовая кислота**) на свёртывающую систему крови, всем пациентам, получающим

антифибринолитические средства в качестве долгосрочной профилактики, рекомендуется пройти обследование на наличие противопоказаний к приёму данной группы препаратов [1, 2, 37, 110].

Пациентам старше 18 лет с тяжёлым течением заболевания при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ингибитора С1-эстеразы для долгосрочной профилактики отеков (см. табл. 7) [2, 19, 42, 111, 112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Препарат ингибитора С1-эстеразы человека обладает наилучшим профилем безопасности из всех препаратов для долгосрочной профилактики, он продемонстрировал свою высокую безопасность как в общей популяции пациентов [50], так и в отдельных группах (дети, подростки, беременные женщины, пожилые люди старше 65 лет) [73, 113, 114]. Для достижения желаемого эффекта дозу рекомендуется адаптировать к индивидуальным потребностям пациента [2, 19, 42, 111, 112].

Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики отеков рекомендуется назначение прогестагенов (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3, А3.4) [115–117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Назначение #прогестагенов возможно только после консультации врача-гинеколога, с которым в дальнейшем планируется совместное ведение пациентки. Прогестагены оказывают положительный эффект на течение заболевания вплоть до полного отсутствия отеков без необходимости приёма других препаратов более чем в 60% случаев (а при приёме прогестагенов с выраженным антигонадотропным эффектом — более чем в 80% случаев) [115, 116]. Препаратами выбора являются прогестагены в виде монопрепаратов (так как приём эстрогенов пациентам с НАО запрещён) [115, 118–120].

Всем пациентам с НАО I и II типа рекомендуется оценивать эффективность подобранной терапии на каждом визите не реже 1 раза в 3 мес для оптимизации терапии для коррекции дозы и/или интервала введения препарата [1, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Всем пациентам с НАО I и II типа не рекомендуется прерывать приём препаратов для долгосрочной профилактики на время приёма препаратов для купирования отеков и краткосрочной профилактики с целью достижения лучшего контроля над активностью заболевания [122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам с НАО без дефицита С1-ИНГ рекомендуется использование #транексамовой кислоты** для профилактики развития отёков [21, 82, 91, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. У пациентов с НАО без дефицита С1-ИНГ #транексамовая кислота** более эффективна, чем у пациентов с НАО I и II типа. Рекомендуемая дозировка — от 1,5 до 4 г/сут [21, 91, 123].

Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО без дефицита С1-ИНГ рекомендуется использование #прогестагенов для профилактики развития отёков (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3, А3.4) [91, 115, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Пациентам с НАО I и II типа и пациентам с НАО без дефицита С1-ИНГ не рекомендуется использование антигистаминных препаратов для системного применения и сГКС для долгосрочной профилактики [91, 124].

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

Семьям с НАО I и II типа и НАО без дефицита С1-ИНГ рекомендуется проведение консультации врача-генетика с целью получения информации о планировании семьи [54, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. У пациентов с НАО I и II типа вероятность рождения ребёнка с подобным заболеванием составляет 50% [125]. Возможно проведение пренатальной диагностики с целью решения вопроса о продолжении беременности. Молекулярно-генетическое тестирование на специфическую мутацию проводится с клетками из образца ворсин хориона, взятого после 10-й недели беременности, или из образца околоплодных вод после 15-й недели беременности [19, 42, 54, 125].

Рекомендуется информировать пациентов с НАО о всех возможных триггерах заболевания с целью максимального ограничения их воздействия [31, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Всем пациентам с НАО не рекомендуется использование препаратов из группы ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с целью предотвращения провокации отёков [1, 79, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Препараты из данных групп приводят к накоплению брадикинина, поэтому могут служить факторами, утяжеляющими течение заболевания и явиться триггерами развития фатальных атак [1, 79, 121].

Всем пациентам с НАО I и II типа и с НАО без дефицита С1-ИНГ не рекомендуется использование эстрогенов в связи с риском возникновения жизнеугрожающих отёков [79, 116, 126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. У 80% пациенток с НАО наблюдается ухудшение течения заболевания на фоне приёма эстрогенов (включая комбинированные препараты) [118]. Необходимо заменить эстроген на прогестаген [79, 116, 125, 127].

Всем пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для профилактики вакциноуправляемых инфекций [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Всем пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации от гепатита В для снижения риска заражения этими заболеваниями в результате трансмиссии этих инфекций с препаратами крови (в особенности свежезамороженной плазмы) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**6. Организация оказания медицинской помощи**

1. Все пациенты с рецидивирующими ангиоотёками должны быть проконсультированы врачом аллергологом-иммунологом.
2. После постановки диагноза пациент:
 - должен получить паспорт больного наследственным ангиоотёком (Приложение В2);
 - должен быть внесён в регистр редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ.
3. Пациент с установленным диагнозом НАО должен находиться под диспансерным наблюдением врача по месту жительства и являться для контроля терапии 1 раз в 3 месяца. При контрольном посещении врача должны быть зарегистрированы локализация, частота и тяжесть симптомов, частота использования и эффективность терапии для купирования острых приступов. Необходи-

мо провести общий осмотр и соответствующее лабораторное обследование.

4. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (вместе с «Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента») пациент должен быть обеспечен препаратами для профилактики и препаратами для купирования острых состояний. У пациента на руках всегда должны быть препараты для купирования не менее чем двух атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека из расчёта 20 МЕ/кг массы тела. При использовании препаратов пациент должен быть им вновь обеспечен. Пациенты должны быть обучены технике введения препаратов.

Пациентам с установленным диагнозом должны быть введены препараты для купирования жизнеугрожающих отёков (икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека), которые предоставил сам пациент в случае отсутствия этих препаратов в медицинском учреждении.

6.1. Показания к плановой госпитализации

При неэффективности проводимой терапии, пациентам с тяжёлым течением НАО показана госпитализация в стационар для коррекции тактики лечения и определения индивидуальной дозы.

6.2. Показания к экстренной госпитализации

- 1) наличие признаков компрессии дыхательных путей является показанием для госпитализации в стационар;
- 2) тяжёлая абдоминальная атака является показанием для госпитализации в стационар;
- 3) отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения при тяжёлом АО или АО жизнеугрожающей локализации является показанием для госпитализации в стационар.

6.3. Показания к выписке пациента из стационара

- 1) купирование отёка;
- 2) подбор адекватной эффективной терапии

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

7.1. Прогноз

- Отёк гортани при неоказании своевременной и адекватной терапии фатален.
- Прогноз благоприятный при адекватной пожизненной терапии.

7.2. Беременность и роды

Беременность непредсказуемо влияет на течение заболевания и может смягчать, утяжелять или не оказывать никакого воздействия. Кроме того, течение предыдущей беременности не позволяет прогнозировать течение следующей [1, 116, 125].

Беременным женщинам с НАО I и II типа рекомендуется совместное ведение беременности под наблюдением аллерголога-иммунолога и акушера-гинеколога с целью снижения риска осложнений [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для купирования отёков [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Беременных женщин с НАО I и II типа рекомендуется обеспечить ингибитором С1-эстеразы для раннего купирования отёка и предотвращения фатального исхода [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Беременным женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование свежезамороженной плазмы для купирования отёков и для краткосрочной профилактики в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для краткосрочной профилактики отёков [125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при необходимости долгосрочной профилактики рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека [1, 125, 128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Ингибитор С1-эстеразы человека — наиболее безопасный препарат, который может быть использован у беременных и кормящих женщин [113].

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при нетяжёлом течении и хорошей переносимости рекомендуется использование транексамовой кислоты** для долгосрочной профилактики [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Беременным женщинам с НАО I и II типа настоятельно не рекомендуется использование #даназола для долгосрочной и краткосрочной профилактики [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. #Даназол категорически запрещён для использования у беременных и кормящих женщин на весь период беременности и лактации, так как проникает и через плаценту, и в грудное молоко. К побочным эффектам препарата относятся маскулинизация плода женского пола, плацентарная недостаточность и задержка роста плода. Если пациентка с НАО, получающая в качестве базисной терапии #даназол, планирует беременность, необходимо заранее подобрать другую стратегию долгосрочной профилактики [1, 125].

Беременным пациенткам с НАО I и II типа рекомендуется проводить родоразрешение в стационаре для обеспечения полноценного контроля за состоянием матери и плода [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Метод родоразрешения определяется по акушерским показаниям [125].

Беременным с НАО I и II типа рекомендуется обеспечить доступность ингибитора С1-эстеразы в количестве для купирования не менее чем двух атак на весь период родов с целью его немедленного введения при развитии острого приступа [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Перед неосложнёнными естественными родами пациенткам с НАО I и II типа не рекомендуется использование препаратов для краткосрочной профилактики [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Хотя известно, что механическая травма и стресс провоцируют острые приступы, лишь у немногих женщин АО развивается во время родов [116].

Пациенткам с НАО I и II типа рекомендуется введение ингибитора С1-эстеразы человека перед родами в том случае, когда симптомы часто возникали в третьем триместре беременности, и если в анамнезе пациентки есть указания на отёк половых органов вследствие механической травмы, а также перед родоразрешением путём кесарева сечения [1, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи для амбулаторного звена

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту (пробанду) выполнено двукратное исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в крови или пациенту выполнено исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в крови в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием в гене <i>SERPING1</i>	Да/Нет
2	Пациенту (родственнику пациента с НАО) выполнено исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в крови или проведено молекулярно-генетическим исследованием в гене <i>SERPING1</i>	Да/Нет
3	Пациент с НАО был обеспечен препаратами для купирования не менее чем двух атак: икатибант и/или ингибитор С1-эстеразы человека	Да/Нет
4	Пациент с НАО, проходящий любое инвазивное медицинское вмешательство, был обеспечен препаратами для купирования не менее чем двух жизнеугрожающих атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека	Да/Нет
5	Пациенту с НАО I и II типов проведена краткосрочная профилактика перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями	Да/Нет
6	Проведена консультация врачом-хирургом пациенту с выраженной абдоминальной атакой	Да/Нет
7	Пациентка с НАО на период беременности была обеспечена ингибитором С1-эстеразы человека	Да/Нет
8	Пациентка с НАО на период родов была обеспечена ингибитором С1-эстеразы человека для купирования двух атак	Да/Нет

9	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет
10	Пациент с АО в области гортани при нарастании отёка или неэффективности проводимой терапии госпитализирован в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение	Да/Нет
11	Пациенту выполнено определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	Да/Нет

Критерии оценки качества медицинской помощи для стационарного звена

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими отёками, сопряжёнными с риском развития осложнений, были введены препараты для купирования отёков не позднее 30 минут после попадания пациента в лечебно-профилактическое учреждение	Да/Нет
2	Пациенту с отёком верхних дыхательных путей выполнена консультация врачом-оториноларингологом и/или врачом анестезиологом-реаниматологом	Да/Нет
3	Пациенту с выраженной компрессией дыхательных путей при неэффективности проводимой терапии была выполнена коникотомия / наложение трахеостомы / интубация трахеи	Да/Нет
4	Проведена консультация врачом-хирургом пациенту с выраженной абдоминальной атакой	Да/Нет
5	Пациенту с НАО I и II типов проведена краткосрочная профилактика перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями	Да/Нет
6	Пациенту выполнено (если не было выполнено на амбулаторном этапе) определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	Да/Нет
7	Пациенту с НАО, получающему терапию эстрогенами, ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

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. Систематический поиск и отбор публикаций: И.А. Манто, Е.А. Латышева; составление тезис-рекомендаций: И.А. Манто, Е.А. Латышева; написание текста: И.А. Манто, Е.А. Латышева; обсуждение тезис-рекомендаций: Е.А. Блинец, Е.А. Викторова, Е.А. Вишнева, Э.М. Джобав, Н.И. Ильина, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, И.А. Манто, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, А.В. Поляков, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Щербина; редактирование статьи: Е.А. Блинец, Е.А. Викторова, Е.А. Вишнева, Э.М. Джобав, Н.И. Ильина, Н.Б. Кузьменко, Т.В. Латышева, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Щербина. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ранова, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Щербина. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors contribution. Systematic search and selection of publications: I.A. Manto, E.A. Latysheva; drawing up the thesis of recommendations: I.A. Manto, E.A. Latysheva; text writing: I.A. Manto, E.A. Latysheva; discussion of thesis recommendations: E.A. Bliznetz, E.A. Viktorova, E.A. Vishneva, E.M. Dzhobava, N.I. Ilyina, N.B. Kuzmenko, T.V. Latysheva, L.S. Namazova-Baranova, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, A.V. Polyakov, L.R. Selimzianova, A.Yu. Shcherbina; editing an article: E.A. Bliznetz, E.A. Viktorova, E.A. Vishneva, E.M. Dzhobava, N.I. Ilyina, N.B. Kuzmenko, T.V. Latysheva, L.S. Namazova-Baranova, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, A.V. Polyakov, L.R. Selimzianova, A.Yu. Shcherbina. 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

- Maurer M., Magerl M., Anstegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 8. P. 1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
- Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, N 6. P. 422–441; quiz 442-3.
- Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
- Obtułowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Polish Arch Intern Med*. 2016. Vol. 126, N 1–2. P. 76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
- Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015 // *J Clin Immunol*. 2015. Vol. 35, N 8. P. 696–726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1
- Germenis A.E., Speletas M. The genetics of hereditary angioedema the iceberg slowly emerges // *J Angioedema*. 2016. Vol. 2, N 1. P. 8–17.
- Germenis A.E., Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016. Vol. 51, N 2. P. 170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
- Davis A., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor // *Thromb Haemost*. 2010. Vol. 104, N 11. P. 886–893. doi: 10.1160/TH10-01-0073
- Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema // *Immunotherapy*. 2014. Vol. 6, N 5. P. 533–551. doi: 10.2217/imt.14.33
- Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017. Vol. 37, N 3. P. 513–525. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.001
- Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014. Vol. 27, N 4. P. 159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
- Bas M., Adams V., Suvorova T., et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 8. P. 842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
- Levi M., Cohn D.M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system // *Res Pract Thromb Haemost*. 2019. Vol. 3, N 1. P. 38–43. doi: 10.1002/rth2.12175
- Van Geffen M., Cugno M., Lap P., et al. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Clin Exp Immunol*. 2012. Vol. 167, N 3. P. 472–478. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04541.x
- Cicardi M., Suffritti C., Perego F., Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26, N 4. P. 212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
- Bafunno V., Firinu D., D’Apolito M., et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.02
- Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
- Veronez C.L., Aabom A., Martin R.P., et al. Genetic variation of kallikrein-kinin system and related genes in patients with hereditary angioedema // *Front Med*. 2019. Vol. 6. P. 28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028
- Bork K., Aygören-Pürsün E., Baset M., et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *Allergo J Int*. 2019. Vol. 28, N 1. P. 16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
- Alonso M.L., Valle S.O., Tórtora R.P., et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort // *Int J Dermatol*. 2019. Vol. 59, N 3. P. 341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
- Deroux A., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema // *Clin Exp Immunol*. 2016. Vol. 185, N 3. P. 332–337. doi: 10.1111/cei.12820
- INSERM. F12-related hereditary angioedema with normal C1Inh. 2020. doi: 10.32388/4bqzm1
- Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
- Marcelino-Rodriguez I., Callero A., Mendoza-Alvarez A., et al. Bradykinin-Mediated angioedema: an update of the genetic causes and the impact of genomics // *Front Genet*. 2019. Vol. 10. P. 900. doi: 10.3389/fgene.2019.00900
- Steiner U.C., Weber-Chrysochoou C., Helbling A., et al. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study // *Orphanet J Rare Dis*. 2016. Vol. 11, N 1. P. 43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
- Bouillet L., Launay D., Fain O., et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 111, N 4. P. 290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
- Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course // *Am J Med*. 2006. Vol. 119, N 3. P. 267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
- Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 3. P. 692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
- Xu Y.Y., Zhi Y.X., Liu R.L., et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 112, N 6. P. 539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
- Martinez-Saguer I., Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns // *Pediatrics*. 2016. Vol. 137, N 2. P. e20152411–e20152411. doi: 10.1542/peds.2015-2411

31. Zotter Z., Csuka D., Szabó E., et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Orphanet J Rare Dis*. 2014. Vol. 9. P. 44. doi: 10.1186/1750-1172-9-44
32. Hahn J., Hoffmann T.K., Bock B., et al. Angioedema // *Dtsch Aertzblatt Online*. 2017. Vol. 114, N 29–30. P. 489–496. doi: 10.3238/arztbl.2017.0489
33. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006. Vol. 26, N 4. P. 603–613. doi: 10.1016/j.iac.2006.09.006
34. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 19. doi: 10.1186/1710-1492-6-19
35. Misra L., Khurmi N., Trentman T. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician // *Indian J Anaesth*. 2016. Vol. 60, N 8. P. 534–541. doi: 10.4103/0019-5049.187776
36. Giavina-Bianchi P., Arruda LK., Aun MV., et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management – 2017 Update Part 1: definition, classification and diagnosis // *Clinics*. 2018. Vol. 73. P. 310. doi: 10.6061/clinics/2018/e310
37. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24
38. Caballero T., Baeza M.L., Cabañaset R., et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, N 5. P. 333–347.
39. Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K.E., et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 3. P. S51–S131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
40. Martinez-Saguer I., Cicardi M., Suffrített C., et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study // *Transfusion*. 2014. Vol. 54, N 6. P. 1552–1561. doi: 10.1111/trf.12501
41. Richards S., Aziz N., Baleet S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology // *Genet Med*. 2015. Vol. 17, N 5. P. 405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30
42. Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 300–313. doi: 10.1111/all.13001
43. Aabom A., Andersen K.E., Fagerberg C., et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema // *Orphanet J Rare Dis*. 2017. Vol. 12, N 1. P. 55. doi: 10.1186/s13023-017-0604-6
44. Craig T., Aygören-Pürsün E., Bork K., et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema // *World Allergy Organ J*. 2012. Vol. 5, N 12. P. 182–199. doi: 10.1097/WOX.0b013e318279affa
45. Tarzi M.D., Hickey A., Förster T., et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema // *Clin Exp Immunol*. 2007. Vol. 149, N 3. P. 513–516. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x
46. Pedrosa M., Phillips-Angles E., López-Lera A., et al. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of Type I hereditary angioedema in children // *J Clin Immunol*. 2016. Vol. 36, N 1. P. 16–18. doi: 10.1007/s10875-015-0222-9
47. Karim Y., Griffiths H., Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema // *J Clin Pathol*. 2004. Vol. 57, N 2. P. 213–214. doi: 10.1136/jcp.2003.12021
48. Nielsen E., Johansen H.T., Høgåsen K., et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema // *Scand J Immunol*. 1996. Vol. 44, N 2. P. 185–192. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-298.x
49. Zanichelli A., Azin G.M., Wu M.A., et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired c1-inhibitor deficiency // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 5. P. 1307–1313. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.032
50. Riedl M.A., Bygum A., Lumry W., et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in hereditary angioedema: berinert registry data // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 5. P. 963–971. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.018
51. O’Shaughnessy D.F., Atterbury C., Maggs P.B., et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant // *Br J Haematol*. 2004. Vol. 126, N 1. P. 11–28. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x
52. Moreno A.S., Valle S.O., Levy S., et al. Coagulation factor XII gene mutation in Brazilian families with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 166, N 2. P. 114–120. doi: 10.1159/000376547
53. Firinu D., Bafunno V., Vecchione G., et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening // *Clin Immunol*. 2015. Vol. 157, N 2. P. 239–248. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.013
54. Germeris A.E., Margaglione M., Pesquero J.B., et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 8, N 3. P. 901–911. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.004
55. Aygören-Pürsün E., Bork K. [Hereditäres angioödem. (In German)] // *Internist (Berl)*. 2019. Vol. 60, N 9. P. 987–995. doi: 10.1007/s00108-019-0644-1
56. Bork K., Wulff K., Rossmann H., et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
57. Patel N., Suarez L.D., Kapur S., Bielory L. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature // *Case Reports Immunol*. 2015. Vol. 2015. P. 925861. doi: 10.1155/2015/925861
58. Riguzzi C., Losonczy L., Teismann N., et al. Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department // *West J Emerg Med*. 2014. Vol. 15, N 7. P. 816–818. doi: 10.5811/westjem.2014.7.21636
59. Farkas H., Harmat G., Kaposi P.N., et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001. Vol. 13, N 10. P. 1225–1230. doi: 10.1097/00042737-200110000-00016

60. Dinkel H.P., Maroske J., Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema // *Pediatr Radiol*. 2001. Vol. 31, N 4. P. 296–298. doi: 10.1007/s002470000409
61. Borum M.L., Ali M.A. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know // *Clin Exp Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, N 7. P. 435–445. doi: 10.2147/CEG.S50465
62. Farkas H., Reshef A., Aberer W., et al. Treatment Effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 6. P. 1671–1678. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010
63. Farkas H., Kóhalmi K.V., Veszeli N., et al. Safety of plasma-derived C1-inhibitor treatment in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency – a long-term survey // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 2. P. AB236. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.758
64. Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J., et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 107, N 6. P. 529–537.e2. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
65. Cicardi M., Banerji A., Bracho F., et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363, N 6. P. 532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393
66. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 4. P. 801–808. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.017
67. Lumry W.R., Farkas H., Moldovan D., et al. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 168, N 1. P. 44–55. doi: 10.1159/000441060
68. Craig T.J., Rojavin M.A., Machnig T., et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 111, N 3. P. 211–215. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.021
69. Maurer M., Aberer W., Bouillet L., et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 2. P. e53773. doi: 10.1371/journal.pone.0053773
70. De Rojas HD., Ibañez E., Longhurst H., et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 167, N 1. P. 21–28. doi: 10.1159/000430864
71. Kawalec P., Holko P., Paszulewicz A., Obtulowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results. (In Polish)] // *Pneumonol Alergol Pol*. 2013. Vol. 81, N 2. P. 95–104.
72. Farkas H., Kóhalmi K.V. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years // *Expert Rev Clin Immunol*. 2018. Vol. 14, N 6. P. 447–460. doi: 10.1080/1744666X.2018.1476851
73. Busse P., Baker J., Martinez-Saguer I., et al. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 4. P. 1142–1145. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.033
74. Mühlberg H., Ettl N., Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angioedema // *Clin Exp Dermatol*. 2016. Vol. 41, N 4. P. 366–371. doi: 10.1111/ced.12806
75. Cicardi M., Craig T.J., Martinez-Saguer I., et al. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration // *Int Arch Allergy Immunol*. 2013. Vol. 161, Suppl 1. P. 3–9. doi: 10.1159/000351232
76. Aygören-Pürsün E., Martinez-Saguer I., Rusicke E., et al. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 21. doi: 10.1186/1710-1492-6-21
77. Betschel S., Badiou J., Binkley K., et al. Canadian hereditary angioedema guideline // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 50. doi: 10.1186/1710-1492-10-50
78. Zuraw B.L., Bork K., Binkley K.E., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel // *Allergy Asthma Proc*. 2012. Vol. 33, N 6. P. 145–156. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627
79. Bork K., Wulff K., Hardt J., et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 1. P. 129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
80. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Ponard D., et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009. Vol. 103, N 5. P. 448. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60369-9
81. Boccon-Gibod I., Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema // *Clin Exp Immunol*. 2012. Vol. 168, N 3. P. 303–307. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04574.x
82. Piñero-Saavedra M., González-Quevedo T., de San Pedro B.S., et al. Hereditary angioedema with F12 mutation // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117, N 5. P. 520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
83. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant // *Immunity Inflamm Dis*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 29–36. doi: 10.1002/iid3.137
84. Ohsawa I., Honda D., Nagamachi S., et al. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema // *Allergol Int*. 2014. Vol. 63, N 4. P. 595–602. doi: 10.2332/allergolint.14-OA-0700
85. Betschel S., Badiou J., Binkley K., et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8
86. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gompel A., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort // *Eur J Dermatology*. 2017. Vol. 27, N 2. P. 155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948

87. Craig T.J., Bewtra A.K., Hurewitz D., et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33, N 4. P. 354–361. doi: 10.2500/aap.2012.33.3589
88. Pekdemir M., Ersel M., Aksay E., et al. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department // *J Emerg Med.* 2007. Vol. 33, N 2. P. 137–139. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.02.024
89. Prematta M., Gibbs J.G., Pratt E.L., et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98, N 4. P. 383–388. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60886-1
90. Pickering R.J., Good R.A., Kelly J.R., Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema // *Lancet.* 1969. Vol. 293, N 7590. P. 326–330. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91295-1
91. Magerl M., Germeris A.E., Maas C., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 571–584. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.004
92. Wilkerson R.G. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review // *Emerg Med Pract.* 2012. Vol. 14, N 11. P. 1–21.
93. Betschel S., Avilla E., Kanani A., et al. Development of the hereditary angioedema rapid triage tool // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 310–317.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.056
94. Zanichelli A., Vacchini R., Badini M., et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients // *Allergy.* 2011. Vol. 66, N 2. P. 192–196. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02433.x
95. Bork K., Hardt J., Staubach-Renz P., Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study // *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011. Vol. 112, N 1. P. 58–64. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034
96. Farkas H., Zotter Z., Csuka D., et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey // *Allergy.* 2012. Vol. 67, N 12. P. 1586–1593. doi: 10.1111/all.12032
97. Aygören-Pürsün E., Sagner I.M., Kreuz W., et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history // *Allergy.* 2013. Vol. 68, N 8. P. 1034–1039. doi: 10.1111/all.12186
98. Jurado-Palomo J., Muñoz-Caro J.M., López-Serrano M.C., et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2013. Vol. 23, N 1. P. 1–6.
99. Magerl M., Frank M., Lumry W., et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol. 118, N 1. P. 110–112.
100. Farkas H., Gyenyey L., Gidófalvy E., et al. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures // *J Oral Maxillofac Surg.* 1999. Vol. 57, N 4. P. 404–408. doi: 10.1016/s0278-2391(99)90280-x
101. Sabharwal G., Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update // *F1000 Research.* 2017. Vol. 6. P. 1205. doi: 10.12688/f1000research.11320.1
102. Peled M., Ardekian L., Schnarch A., Laufer D. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases // *Quintessence Int.* 1997. Vol. 28, N 3. P. 169–171.
103. Atkinson J.C., Frank M.M. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema // *J Oral Pathol Med.* 1991. Vol. 20, N 3. P. 139–142. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00908.x
104. Bork K., Bygum A., Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100, N 2. P. 153–161. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3
105. Füst G., Farkas H., Csuka D., et al. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema // *Eur J Clin Invest.* 2011. Vol. 41, N 3. P. 256–262. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02402.x
106. Gelfand J.A., Sherins R.J., Alling D.W., Frank M.M. Treatment of hereditary angioedema with danazol // *N Engl J Med.* 1976. Vol. 295, N 26. P. 1444–1448. doi: 10.1056/NEJM197612232952602
107. Maurer M., Magerl M. [Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. (In English, German)] // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011. Vol. 9, N 2. P. 99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x
108. Longhurst H., Cicardi M., Craig T., et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 376, N 12. P. 1131–1140. doi: 10.1056/NEJMoa1613627
109. Wintenberger C., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients // *Clin Exp Immunol.* 2014. Vol. 178, N 1. P. 112–117. doi: 10.1111/cei.12379
110. Maurer M., Magerl M. [Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. (In English, German)] // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010. Vol. 8, N 9. P. 663–672. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07450.x
111. Bork K., Hardt J. Hereditary Angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week // *Int Arch Allergy Immunol.* 2011. Vol. 154, N 1. P. 81–88. doi: 10.1159/000319213.
112. Craig T., Shapiro R., Veghet A., et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. // *Allergy Rhinol (Providence).* 2017. Vol. 8, N 1. P. 13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
113. Fox J., Vegh A.B., Martinez-Sagner I., et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema // *Allergy Asthma Proc.* 2017. Vol. 38, N 3. P. 216–221. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038
114. Bygum A., Martinez-Sagner I., Bas M., et al. Use of a C1 inhibitor concentrate in adults ≥65 years of age with hereditary angioedema: findings from the international Berinert® (C1-INH) registry // *Drugs Aging.* 2016. Vol. 33, N 11. P. 819–827. doi: 10.1007/s40266-016-0403-0
115. Saule C., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/cea.12055
116. Bouillet L., Longhurst H., Boccon-Gibod I., et al. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am J Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 199, N 5. P. 484.e1–484.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034

117. Ott H.W., Mattle V., Hadziomerovic D., et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007. Vol. 66, N 2. P. 180–184. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02704.x
118. Maitrot-Mantelet L., Agopian A., Gompel A. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010. Vol. 3, N 3. P. 441–447. doi: 10.1515/HMBCI.2010.062
119. Bouillet L., Lehmann A., Gompelet A., et al. [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). (In French)] // *Press Medicale*. 2015. Vol. 44, N 5. P. 526–532. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.005
120. Longhurst H.J. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? // *Clin Exp Allergy*. 2013. Vol. 43, N 4. P. 380–382. doi: 10.1111/cea.12088
121. Craig T, Busse P., Gower R.G., et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 121, N 6. P. 673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025
122. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Долгосрочная профилактика ангиоотёков у пациентов с НАО // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 3. С. 75–83. doi: 10.36691/RJA1213
123. Bork K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 320–324. doi: 10.1111/all.13076
124. Gower R.G., Busse P.J., Aygören-Pürsün E., et al. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies // *World Allergy Organ J*. 2011. Vol. 4, N 2. P. S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2
125. Caballero T., Farkas H., Bouillet L., et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 2. P. 308–320. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025
126. Bork K., Fischer B., Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy // *Am J Med*. 2003. Vol. 114, N 4. P. 294–298. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01526-7
127. Banerji A., Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema // *Women's Heal (Lond)*. 2016. Vol. 12, N 3. P. 351–361. doi: 10.2217/whe.16.6
128. González-Quevedo T., Larco J.I., Marcos C., et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26, N 3. P. 161–167. doi: 10.18176/jiaci.0037
129. Milingos D.S., Madhuvrata P., Dean J., et al. Hereditary angioedema and pregnancy: successful management of recurrent and frequent attacks of angioedema with C1-inhibitor concentrate, danazol and tranexamic acid – a case report // *Obstet Med*. 2009. Vol. 2, N 3. P. 123–125. doi: 10.1258/om.2009.090003

REFERENCES

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
2. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422–441; quiz 442–3.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
4. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Polish Arch Intern Med*. 2016;126(1-2):76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
5. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696–726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1
6. Germeris AE, Speletas M. The genetics of hereditary angioedema the iceberg slowly emerges. *J Angioedema*. 2016;2(1):8–17.
7. Germeris AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
8. Davis A, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;104(11):886–893. doi: 10.1160/TH10-01-0073
9. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2014;6(5):533–551. doi: 10.2217/imt.14.33
10. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):513–525. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.001
11. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
12. Bas M, Adams V, Suvorava T, et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
13. Levi M, Cohn DM, Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):38–43. doi: 10.1002/rth2.12175
14. Van Geffen M, Cugno M, Lap P, et al. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(3):472–478. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04541.x
15. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
16. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.02
17. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270

18. Veronez CL, Aabom A, Martin RP, et al. Genetic Variation of Kallikrein-Kinin System and Related Genes in Patients With Hereditary Angioedema. *Front Med*. 2019;6:28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028
19. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int*. 2019;28(1):16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
20. Alonso ML, Valle SO, Tórtora RP, et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*. 2019;59(3):341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
21. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(3):332–337. doi: 10.1111/cei.12820
22. INSERM. F12-related hereditary angioedema with normal C1Inh. 2020. doi: 10.32388/4bqzm1
23. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
24. Marcelino-Rodriguez I, Callero A, Mendoza-Alvarez A, et al. Bradykinin-Mediated angioedema: an update of the genetic causes and the impact of genomics. *Front Genet*. 2019;10:900. doi: 10.3389/fgene.2019.00900
25. Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, et al. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
26. Bouillet L, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
27. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
28. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
29. Xu YY, Zhi YX, Liu RL, et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(6):539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
30. Martinez-Saguer I., Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152411–e20152411. doi: 10.1542/peds.2015-2411
31. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:44. doi: 10.1186/1750-1172-9-44
32. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, et al. Angioedema. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2017;114(29-30):489–496. doi: 10.3238/arztebl.2017.0489
33. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(4):603–613. doi: 10.1016/j.iac.2006.09.006
34. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):19. doi: 10.1186/1710-1492-6-19
35. Misra L, Khurmi N, Trentman T. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian J Anaesth*. 2016;60(8):534–541. doi: 10.4103/0019-5049.187776
36. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management – 2017 Update Part 1: definition, classification and diagnosis. *Clinics*. 2018;73:310. doi: 10.6061/clinics/2018/e310
37. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24
38. Caballero T, Baeza ML, Cabañaset R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333–347.
39. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):S51–S131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
40. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffrített C, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion*. 2014;54(6):1552–1561. doi: 10.1111/trf.12501
41. Richards S, Aziz N, Baleet S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30
42. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(2):300–313. doi: 10.1111/all.13001
43. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):55. doi: 10.1186/s13023-017-0604-6
44. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):182–199. doi: 10.1097/WOX.0b013e318279affa
45. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):513–516. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x
46. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, et al. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of Type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol*. 2016;36(1):16–18. doi: 10.1007/s10875-015-0222-9
47. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*. 2004;57(2):213–214. doi: 10.1136/jcp.2003.12021
48. Nielsen E, Johansen HT, Høgåsen K, et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary an-

- gioedema. *Scand J Immunol.* 1996;44(2):185–192. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-298.x
49. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired c1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1307–1313. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.032
 50. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in hereditary angioedema: berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):963–971. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.018
 51. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Maggs PB, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126(1):11–28. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x
 52. Moreno AS, Valle SO, Levy S, et al. Coagulation factor XII gene mutation in Brazilian families with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(2):114–120. doi: 10.1159/000376547
 53. Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening. *Clin Immunol.* 2015;157(2):239–248. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.013
 54. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;8(3):901–911. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.004
 55. Aygören-Pürsün E, Bork K. [Hereditäres angioödem. (In German)]. *Internist (Berl).* 2019;60(9):987–995. doi: 10.1007/s00108-019-0644-1
 56. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
 57. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. et al. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature. *Case Reports Immunol.* 2015;(2015):925861. doi: 10.1155/2015/925861
 58. Riguzzi C, Losonczy L, Teismann N, et al. Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2014;15(7):816–818. doi: 10.5811/westjem.2014.7.21636
 59. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(10):1225–1230. doi: 10.1097/00042737-200110000-00016
 60. Dinkel HP, Maroske J, Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Pediatr Radiol.* 2001;31(4):296–298. doi: 10.1007/s002470000409
 61. Borum ML, Ali MA. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;20(7):435–445. doi: 10.2147/CEG.S50465
 62. Farkas H, Reshef A, Aberer W, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1671–1678. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010
 63. Farkas H, Kóhalmi KV, Veszeli N, et al. Safety of plasma-derived C1-inhibitor treatment in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency — a long-term survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):AB236. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.758
 64. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):529–537.e2. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
 65. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393
 66. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801–808. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.017
 67. Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, et al. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):44–55. doi: 10.1159/000441060
 68. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(3):211–215. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.021
 69. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One.* 2013;8(2):e53773. doi: 10.1371/journal.pone.0053773
 70. de Rojas HD, Ibañez E, Longhurst H, et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167(1):21–28. doi: 10.1159/000430864
 71. Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtłowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results. (In Polish)]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(2):95–104.
 72. Farkas H, Kóhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(6):447–460. doi: 10.1080/1744666X.2018.1476851
 73. Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I, et al. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1142–1145. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.033
 74. Mühlberg H, Ettl N, Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(4):366–371. doi: 10.1111/ced.12806
 75. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, et al. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl 1):3–9. doi: 10.1159/000351232
 76. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, et al. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany — the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):21. doi: 10.1186/1710-1492-6-21
 77. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):50. doi: 10.1186/1710-1492-10-50
 78. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an inter-

- national expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(6):145–156. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627
79. Bork K, Wulff K, Hardt J, et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
 80. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5):448. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60369-9
 81. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012;168(3):303–307. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04574.x
 82. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, de San Pedro BS, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(5):520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
 83. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immunity Inflamm Dis.* 2017;5(1):29–36. doi: 10.1002/iid3.137
 84. Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergol Int.* 2014;63(4):595–602. doi: 10.2332/allergolint.14-OA-0700
 85. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8
 86. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort. *Eur J Dermatology.* 2017;27(2):155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
 87. Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(4):354–361. doi: 10.2500/aap.2012.33.3589
 88. Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, et al. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med.* 2007;33(2):137–139. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.02.024
 89. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(4):383–388. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60886-1
 90. Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. et al. Replacement therapy in hereditary angioedema. *Lancet.* 1969;293(7590):326–330. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91295-1
 91. Magerl M, Germenis AE, Maas C, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):571–584. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.004
 92. Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract.* 2012;14(11):1–21.
 93. Betschel S, Avilla E, Kanani A, et al. Development of the hereditary angioedema rapid triage tool. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):310–317.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.056
 94. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy.* 2011;66(2):192–196. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02433.x
 95. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;112(1):58–64. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034
 96. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy.* 2012;67(12):1586–1593. doi: 10.1111/all.12032
 97. Aygören-Pürsün E, Sagner IM, Kreuz W, et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history. *Allergy.* 2013;68(8):1034–1039. doi: 10.1111/all.12186
 98. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):1–6.
 99. Magerl M, Frank M, Lumry W, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):110–112. doi: 10.1016/j.anai.2016.10.006
 100. Farkas H, Gyenyey L, Gidófalvy E, et al. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(4):404–408. doi: 10.1016/s0278-2391(99)90280-x
 101. Sabharwal G., Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. 2017;6:1205. *F1000 Research.* doi: 10.12688/f1000research.11320.1
 102. Peled M, Ardekian L, Schnarch A, Laufer D. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. *Quintessence Int.* 1997;28(3):169–171.
 103. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(3):139–142. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00908.x
 104. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153–161. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3
 105. Füst G, Farkas H, Csuka D, et al. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(3):256–262. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02402.x
 106. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444–1448. doi: 10.1056/NEJM197612232952602
 107. Maurer M, Magerl M. [Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. (In English, German)]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(2):99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x
 108. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140. doi: 10.1056/NEJMoal1613627

109. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):112–117. doi: 10.1111/cei.12379
110. Maurer M, Magerl M. [Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. (In English, German)]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(9):663–672. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07450.x
111. Bork K, Hardt J. Hereditary Angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):81–88. doi: 10.1159/000319213
112. Craig T, Shapiro R, Veghet A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(1):13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
113. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):216–221. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038
114. Bygum A, Martinez-Saguer I, Bas M, et al. Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults ≥ 65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert® (C1-INH) Registry. *Drugs Aging*. 2016;33(11):819–827. doi: 10.1007/s40266-016-0403-0
115. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):475–482. doi: 10.1111/cea.12055
116. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):484.e1–484.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034
117. Ott HW, Mattle V, Hadziomerovic D, et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(2):180–184. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02704.x
118. Maitrot-Mantelet L, Agopian A, Gompel A, et al. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010;3(3):441–447. doi: 10.1515/HMBCI.2010.062
119. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, et al. [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). (In French)]. *Press Medicale*. 2015;44(5):526–532. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.005
120. Longhurst HJ. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):380–382. doi: 10.1111/cea.12088
121. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025
122. Latysheva TV, Latysheva EA, Manto IA. Long-term prevention of angioedema in patients with NAO. *Russian Allergological Journal*. 2019;16(3):75–83. doi: 10.36691/RJA1213
123. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–324. doi: 10.1111/all.13076.
124. Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, et al. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2 Suppl):S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2
125. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):308–320. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025
126. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*. 2003;114(4):294–298. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01526-7
127. Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Women's Heal (Lond)*. 2016;12(3):351–361. doi: 10.2217/whe.16.6
128. González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):161–167. doi: 10.18176/jiaci.0037
129. Milingos DS, Madhuvrata P, Dean J, et al. Hereditary angioedema and pregnancy: successful management of recurrent and frequent attacks of angioedema with C1-inhibitor concentrate, danazol and tranexamic acid – a case report. *Obstet Med*. 2009;2(3):123–125. doi: 10.1258/om.2009.090003

Приложение А1.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**Члены рабочей группы:**

Близнец Елена Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Викторова Екатерина Андреевна, к.м.н., зав. приёмным отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, врач иммунолог-аллерголог, педиатр

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., зам. руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Джобава Элисо Мурмановна, д.м.н., профессор, член Ассоциации гинекологов-эндокринологов России, Ассоциации «Квантовая медицина», Российской ассоциации акушеров-гинекологов, врач акушер-гинеколог

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), зам. директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе, главный врач

Кузьменко Наталья Борисовна, к.м.н., зав. отделением эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, врач аллерголог-иммунолог, педиатр

Латышева Елена Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, зав. отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Манто Ирина Александровна, научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Исполкома Союза педиатров России, паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии РМАНПО

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Щербина Анна Юрьевна, д.м.н., профессор, зам. директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, зав. отделением клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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 врачебного участка;
31. врач-трансфузиолог;
32. врач функциональной диагностики;
33. врач-хирург;
34. врач-челюстно-лицевой хирург;
35. врач-эндоскопист;
36. старший врач станции (отделения) скорой медицинской помощи.

Методология разработки клинических рекомендаций

Члены рабочей группы (Латышева Елена Александровна и Манто Ирина Александровна) независимо друг от друга выполняли системати-

ческий 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), а также по регистрам клинических испытаний (<https://clinicaltrials.gov/> и https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr_search/search). Было найдено 250 публикаций, из них отобрано 110. В случае возникновения разногласий при отборе публикаций 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 уровней 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
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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, ле-

чения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым 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 СРЕДСТВ; ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Приложение А3.1. Связанные документы

1. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-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».
2. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20.12.2012 № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
5. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».
6. Приказ Министерства труда и социального развития РФ от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 917н «Об утверждении Поряд-

ка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

9. Государственный реестр лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

Приложение А3.2. Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики

Препараты	Противопоказания	Побочные эффекты
Даназол	<ul style="list-style-type: none"> • Дети (до достижения V стадии половой зрелости по Таннеру) • Беременные и кормящие женщины • Рак молочных желез • Карцинома простаты • Нефротический синдром • Тяжелые печеночная и/или сердечная и/или почечная недостаточности • Порфирия • Тромбоэмболия и тромбозы в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> • Себорея • Акне • Гирсутизм • Нарушение менструации • Вирилизация • Атрофия/гипотрофия молочных желёз • Гепатотоксичность • Рабдомиолиз • Полицилемия • Нарушение липидного обмена (ожирение, атеросклероз) • Артериальная гипертензия
#Транексамовая кислота**	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбозы или риск их развития • Нарушения зрения и цветовосприятия 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабость и постуральная гипотензия • Диарея • Боли в животе • Дисменорея • Тромбозы • Мышечные судороги • Некролиз мышц
#Ингибитор С1-эстеразы человека	<ul style="list-style-type: none"> • Детский возраст до 2 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоз • Местные реакции в месте инъекции
#Прогестагены	<ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения из половых путей неясной этиологии • Рак молочных желез (в том числе в анамнезе) • Тяжелые заболевания печени • Мигрень с очаговой симптоматикой • Тромбозы и тромбоэмболия (в том числе в анамнезе) • Ишемическая болезнь сердца (в том числе в анамнезе) • СКВ с антифосфолипидными антителами • Гепатоцеллюлярная карцинома • Злокачественная гепатома 	<ul style="list-style-type: none"> • Кровянистые выделения • Акне • Смена настроения • Тошнота • Рвота • Головная боль • Набор веса • Онкологические заболевания

Приложение А3.3. Обследование перед началом и во время приёма препаратов для долгосрочной профилактики

Препараты	Обследование перед назначением	Обследование 1 раз в 6 месяцев	Ежегодное обследование
Даназол	<ul style="list-style-type: none"> • Общий анализ крови • УЗИ органов брюшной полости • Печеночные ферменты • Липидный профиль • Общий анализ мочи 	<ul style="list-style-type: none"> • При осмотре: стигмы вирилизации, масса тела, АД • Общий анализ крови • УЗИ органов брюшной полости • Печеночные ферменты • Липидный профиль • Общий анализ мочи 	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ органов брюшной полости • α-Фетопроtein
#Транексамовая кислота**	<ul style="list-style-type: none"> • Коагулограмма 	<ul style="list-style-type: none"> • Биохимический анализ крови: печеночные ферменты, показатели работы почек, КФК • Общий анализ мочи 	<ul style="list-style-type: none"> • Осмотр врачом-офтальмологом

#Ингибитор С1-эстеразы человека	<ul style="list-style-type: none"> Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19 	-	<ul style="list-style-type: none"> Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19
#Прогестагены	Консультация акушера-гинеколога	Не проводится	Консультация акушера-гинеколога

Приложение А3.4. #Прогестагены в качестве долгосрочной профилактики

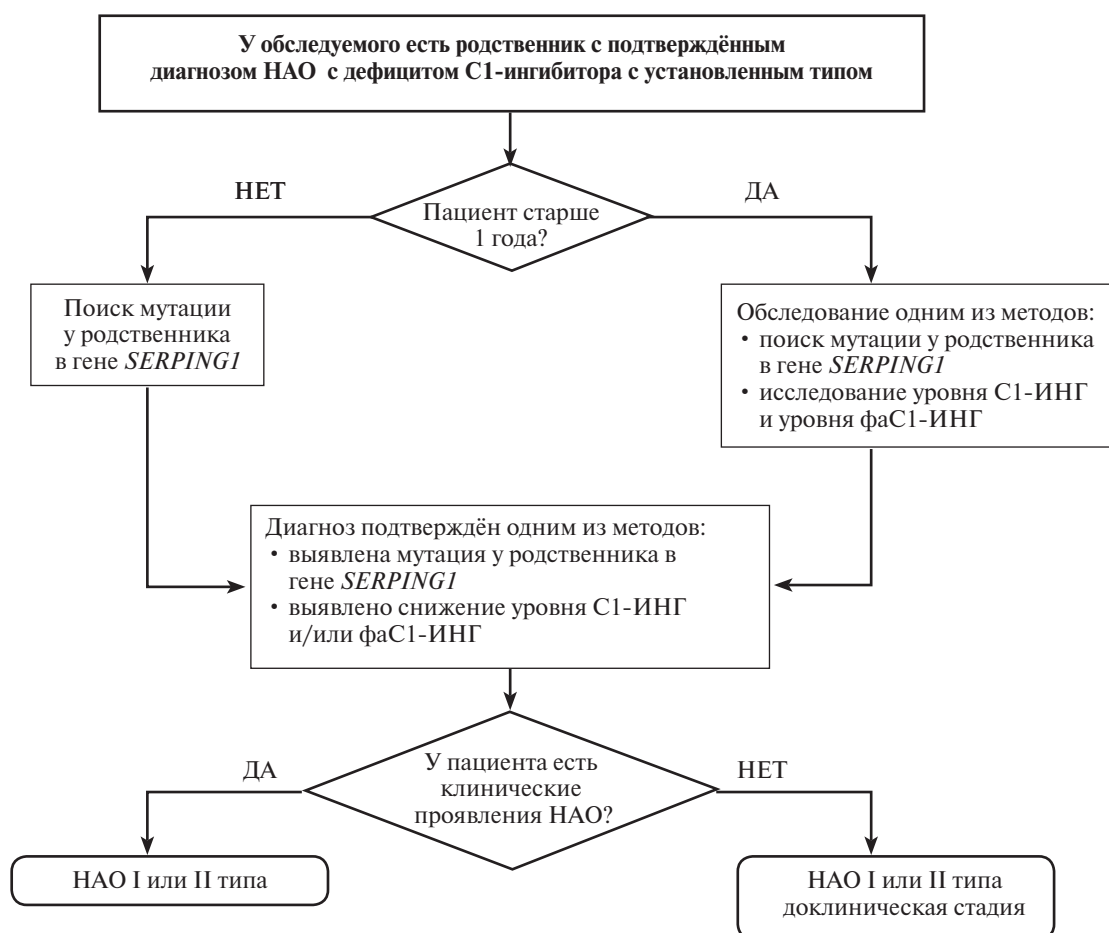
Препарат [115, 125]	Дозировка
#Дезогестрел	0,075 мг/сут
#Линэстренол (в высоких дозах)	5–10 мг/сут

Приложение Б.

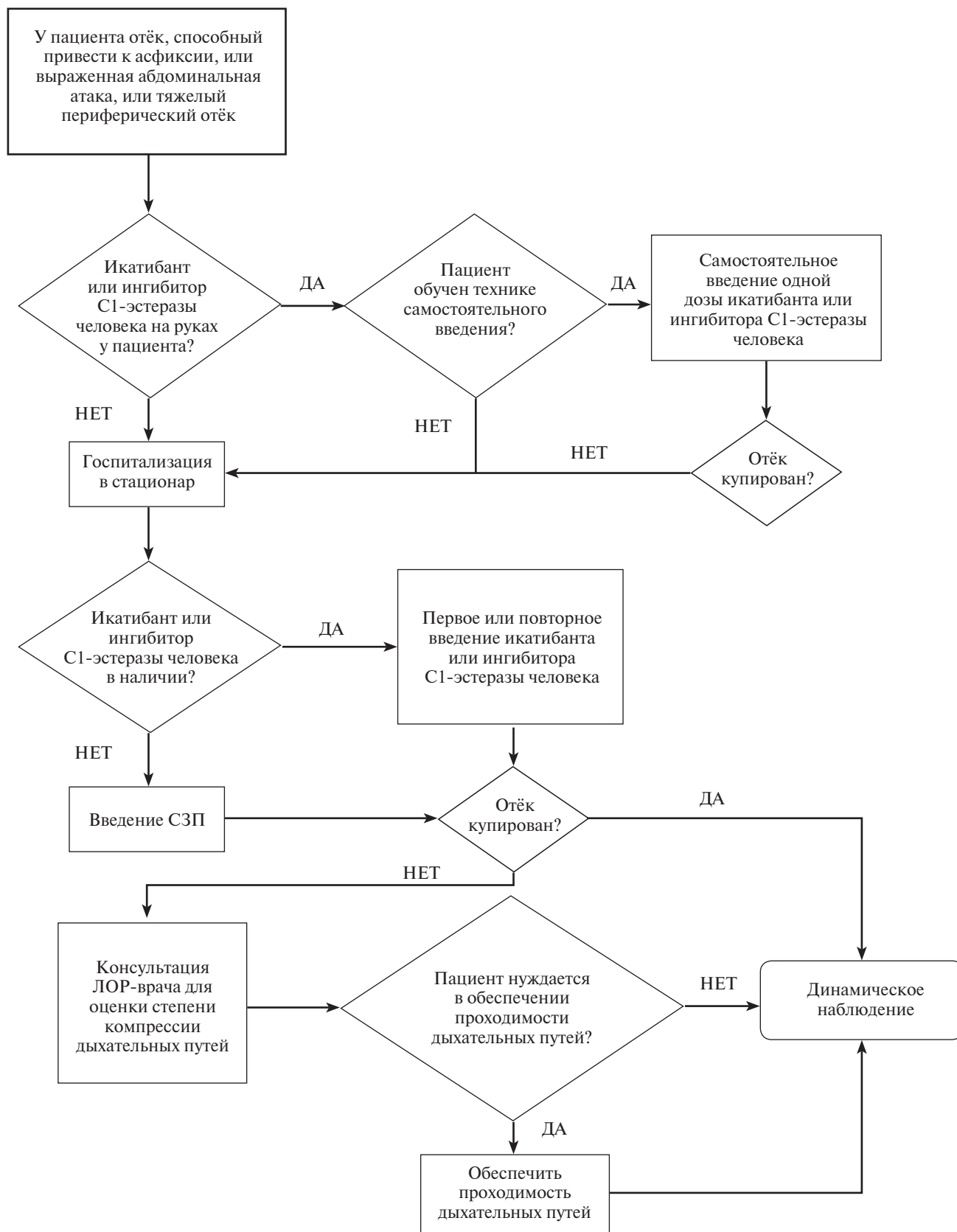
АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

Приложение Б1. Алгоритм диагностики наследственного ангиоотёка I и II типов у родственников пациента

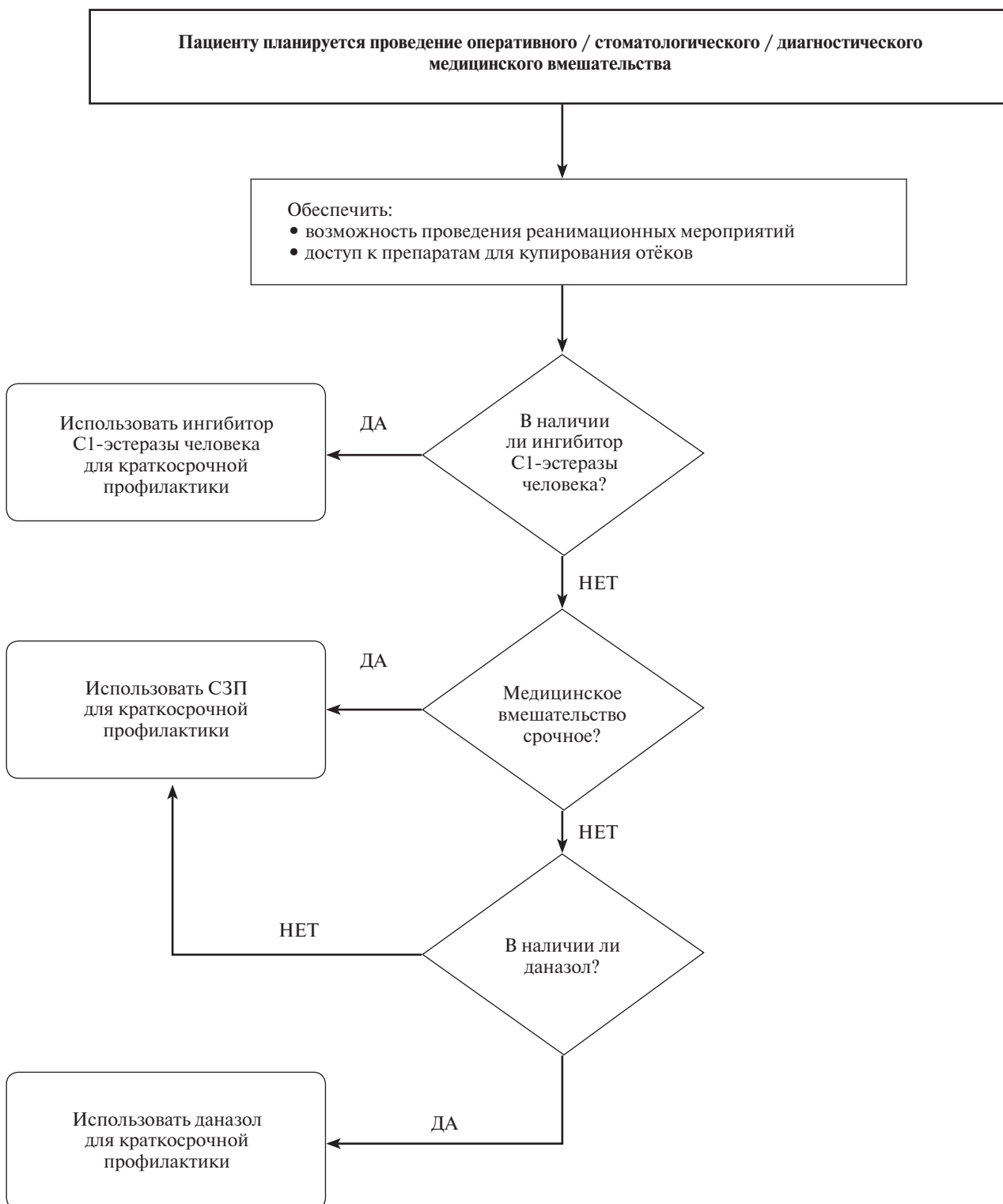
При получении сомнительных результатов обследования при наличии расхождения между данными клинической картины и данными обследования необходимо проведение обследования по алгоритму как у первого выявленного пациента в семье.



Приложение Б2. Купирование атаки у пациента с установленным диагнозом наследственного ангиоотёка



Приложение Б3. Краткосрочная профилактика у пациентов с установленным диагнозом наследственного ангиоотёка I или II типов



Приложение В.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Приложение В1. Информация для пациента

Наследственный ангиоотёк (НАО) — редкое заболевание, связанное со снижением или недостаточной функциональной активностью C1 ингибитора системы комплемента человека, что приводит к развитию частых отёков различных частей тела — рук, ног, лица, брюшной полости, гортани.

Отёки органов брюшной полости выражаются сильными болями в животе, тошнотой, рвотой, жидким стулом и нередко ошибочно трактуются как отравление или острая хирургическая патология, что приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. Отёки гортани могут привести к удушью, поэтому они потенциально опасны для жизни: при их развитии обязательна госпитализация в многопрофильный стационар.

НАО — это наследственное заболевание. При обнаружении заболевания у одного из членов семьи все остальные должны быть обследованы. У 1/4 пациентов нет предшествующего семейного анамнеза болезни. Риск наследования НАО ребёнком составляет около 50%.

Пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования отёков и обучены технике

их введения. Препараты для купирования отёков должны всегда находиться при пациенте.

Пациентам запрещено применение, ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, эстрогенов (контрацептивов, заместительной гормональной терапии), так как данные препараты могут привести к появлению отёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Рекомендуется избегать механического воздействия (давление, ушиб и т.д.) на мягкие ткани и слизистые оболочки. Категорически запрещены занятия, связанные с физическим, механическим, психоэмоциональным напряжением, переохлаждением. Противопоказана работа, сопряжённая с высокой физической нагрузкой, опасностью травматизации. Все указанные факторы могут приводить к обострению заболевания, появлению отёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Показаны своевременная и адекватная коррекция любой сопутствующей патологии, в том числе эндокринных, неврологических нарушений; регулярная санация очагов хронической инфекции, т.к. обострение любой сопутствующей патологии может привести к утяжелению течения основного заболевания.

Приложение В2. Паспорт больного наследственным ангиоотёком

**Паспорт больного наследственным ангиоотёком для пациентов старше 18 лет
(Дефект в системе комплемента – D84.1)**

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: Дефект в системе комплемента (D84.1) — Наследственный ангиоотёк (НАО). Клиническим проявлением является развитие отёков различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отёков гортани).

ФИО _____

Дата рождения _____

Номер страхового полиса _____

Группа крови и резус фактор _____

Домашний адрес _____

ФИО родственника _____

Телефон родственника _____

ФИО лечащего врача _____

Контактный номер лечащего врача для экстренной медицинской консультации _____

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России(число) _____

Подпись врача, выдавшего удостоверение _____

Печать _____

Рекомендации по оказанию неотложной медицинской помощи

1. При возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **икатибант 30 мг п/к (максимальная суточная доза 90 мг) или ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в медленно**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежемороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отёка.
2. **Использование антигистаминных препаратов для системного применения, кортикостероидов для системного применения, эпинефрина для купирования отёка нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности.**
3. При отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован. При отёке гортани обоснована ранняя трахеостомия/коникотомия.
4. По жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенов.
5. Премедикация до оперативного вмешательства — за 1–6 часов: ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/в, при отсутствии — свежемороженая плазма 400 мл. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п. 1).

**Паспорт больного наследственным ангиоотёком для пациентов младше 18 лет
(Дефект в системе комплемента – D84.1)**

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: Дефект в системе комплемента (D84.1) — Наследственный ангиоотёк (НАО). Клиническим проявлением является развитие отёков различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отёков гортани).

ФИО _____

Дата рождения _____

Номер страхового полиса _____

Группа крови и резус фактор _____

Домашний адрес _____

ФИО родственника _____

Телефон родственника _____

ФИО лечащего врача _____

Контактный номер лечащего врача для экстренной медицинской консультации _____

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России(число) _____

Подпись врача, выдавшего удостоверение _____

Печать _____

Рекомендации по оказанию неотложной медицинской помощи

1. При возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **икатибант п/к** из расчёта на массу тела: 12–25 кг — 10 мг; 26–40 кг — 15 мг; 41–50 кг — 20 мг; 51–65 кг — 25 мг; >65 кг — 30 мг **или ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежемороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отёка.
2. **Использование антигистаминных препаратов для системного применения, кортикостероидов для системного применения, эпинефрина для купирования отёка нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности.**
3. При отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован. При отёке гортани обоснована ранняя трахеостомия/коникотомия.
4. По жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенов.
5. Премедикация — за 1–6 часов до оперативного вмешательства: ингибитор С1-эстеразы человека 15–30 МЕ/кг массы тела в/в, при отсутствии — свежемороженая плазма 10 мл/кг массы тела. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п. 1).

Приложение Г1.

**ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ
И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА,
ПРИВЕДЁННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ**

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведённые в клинических рекомендациях для НАО, не разработаны.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Манто Ирина Александровна, н.с.;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе,
д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: irina.manto@yandex.ru

Соавторы:

Близнец Елена Александровна, к.м.н., с.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;
eLibrary SPIN: 8451-3075;
e-mail: bliznetzelena@mail.ru

Викторова Екатерина Андреевна, к.м.н.,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;
e-mail: vikat.10@mail.ru

Вишнева Елена Александровна, д.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru

Джобова Элисо Мурмановна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3841-476>;
eLibrary SPIN: 8866-4534; e-mail: super.lis9@yandex.ru

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Кузьменко Наталья Борисовна, к.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>;
e-mail: plunge@list.ru

Латышева Елена Александровна, д.м.н., в.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.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

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н.,

профессор, академик РАН;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147;
e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Irina A. Manto, MD, Research Associate;
address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522,
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: irina.manto@yandex.ru

Co-authors:

Elena A. Bliznetz, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior
Research Associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;
eLibrary SPIN: 8451-3075; e-mail: bliznetzelena@mail.ru

Ekaterina A. Viktorova, MD, Cand. Sci.(Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;
e-mail: vikat.10@mail.ru

Elena A. Vishneva, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru

Eliso M. Dzhobava, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3841-476>;
eLibrary SPIN: 8866-4534; e-mail: super.lis9@yandex.ru

Natalya I. Ilyina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Natalia B. Kuzmenko, MD, Cand. Sci.(Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>;
e-mail: plunge@list.ru

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research

Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.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

Leyla S. Namazova-Baranova, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147;
e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Natalia M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

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

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н., в.н.с.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;
eLibrary SPIN: 5508-1689;
e-mail: lilysir@mail.ru

Щербина Анна Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

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

Aleksander V. Polyakov, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Liliia R. Selimzianova, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior
Research Associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;
eLibrary SPIN: 5508-1689; e-mail: lilysir@mail.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1424>

Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребёнка с атопическим дерматитом

© В.А. Ревякина, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Мухортых, К.С. Мельникова

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В последние годы отмечена чёткая тенденция к увеличению числа больных атопическим дерматитом тяжёлого течения. В большинстве случаев у пациентов отмечается неудовлетворённость предшествующей терапией, что требует стационарного лечения для купирования острых проявлений атопического дерматита и подбора фармакологических средств, направленных на достижение долгосрочного контроля над симптомами болезни. В статье представлены особенности терапии атопического дерматита на современном этапе, опыт использования нового биологического препарата дупилумаб у ребёнка 7 лет.

Ключевые слова: T2-воспаление; атопический дерматит; детский возраст; биологическая терапия; дупилумаб

Для цитирования: Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Мухортых В.А., Мельникова К.С. Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребёнка с атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 115–122. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1424>

Case report of the dupilumab applying in atopic dermatitis child

© V.A. Revyakina, I.A. Larkova, E.D. Kuvshinova, V.A. Mukhortykh, K.S. Melnikova

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

ABSTRACT

In recent years, there has been a clear trend towards an increase in the number of patients with severe atopic dermatitis. In most cases, patients are dissatisfied with the previous therapy, which requires hospital treatment to relieve acute manifestations of atopic dermatitis and the selection of pharmacological agents aimed at achieving long-term control under the of the disease symptoms

The article presents the features of the atopic dermatitis therapy of at the present stage, the experience of using the new biological drug dupilumab in a 7-year-old child.

Keywords: T2 inflammation; atopic dermatitis; children; biological therapy; dupilumab

For citation: Revyakina VA, Larkova IA, Kuvshinova ED, Mukhortykh VA, Melnikova KS. Case report of the Dupilumab applying in atopic dermatitis child. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):115–122.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1424>

Статья поступила 04.03.2021
Received: 04.03.2021

Принята к печати 03.06.2021
Accepted: 03.06.2021

Опубликована 10.06.2021
Published: 10.06.2021

Актуальность

Атопический дерматит (АтД) — системное хроническое воспалительное заболевание кожи с рецидивирующим течением, сопровождаемое зудом кожных покровов и нарушением качества жизни. Распространённость АтД колеблется от 2 до 10% у взрослых и 15–30% у детей [1–3]. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о различных фенотипах АтД, обуславливающих разную

эффективность и неодинаковый ответ на проводимую стандартную терапию, что связано со сложными иммунологическими механизмами развития и многообразием причинных факторов [4–7].

Стандартная терапия АтД предусматривает комплексный подход с применением элиминационных мероприятий, гипоаллергенной диеты, эмоленгов, наружных глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, антигистаминных препаратов

и фототерапии. Больным АтД тяжёлого течения, согласно клиническим рекомендациям, показана системная иммуносупрессивная терапия. Такие препараты, как циклоспорин А, азатиоприн, метотрексат и др., обладают выраженным иммуносупрессивным или цитостатическим действием, способным подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов и высвобождение противовоспалительных цитокинов. Действие иммуносупрессивных препаратов не является направленным, поэтому длительное их применение может вызывать ряд побочных эффектов, в том числе повышение уровня креатинина в крови и развитие артериальной гипертензии. Опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте случаев отказа пациентов от этих препаратов из-за возникающих желудочно-кишечных и неврологических нарушений: так, 38% больных отказались от лечения циклоспорином А, 41% — метотрексатом, 56% — такролимусом [8]. В связи с этим продолжаются исследования эффективности и безопасности целого ряда биологических препаратов, воздействующих на определённые мишени, а именно антагонистов интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1R, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и их рецепторов [9–14].

Одним из новых методов лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых является биологическая терапия моноклональными антителами [15]. Появлению этого метода лечения в клинической практике предшествовал прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов воспаления и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях кожи и лёгких [16–18].

В последние годы активно изучаются механизмы иммунного ответа Т2-воспаления в шоковых органах. Так, бронхиальную астму (БА) и АтД относят к заболеваниям, в механизмах развития которых ключевую роль играет Т2-воспаление. В качестве основных факторов Т2-иммунного воспаления выступают ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-9, которые секретируются и продуцируются CD4+Th2-клетками, а также врождёнными лимфоидными клетками (ВЛК) 2-го типа под влиянием различных аллергенов/антигенов, вирусов, бактерий и токсинов.

Ведущая роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в развитии Т2-иммунного воспаления может быть связана с активацией сигнальных путей рецепторов ИЛ-4, ИЛ-13, активацией Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов, макрофагов и продукцией IgE-антител с последующим высвобождением гистамина, лейкотриенов, простагландинов, эотаксина, эйкозаноидов, хемокинов [19, 20]. Известно также, что ИЛ-5 действует на активацию и выживание эозинофилов, ИЛ-9 усиливает продукцию IgE-антител и эозинофилов. Эти цитокины могут непосредственно индуцировать продукцию цитокинов Th2-клетками и ВЛК 2-го типа, напрямую активировать тучные клетки.

Тимический стромальный лимфопоэтин стимулирует Th0 и дендритные клетки, а также способствует пролиферации В-клеток [21, 22].

В настоящее время разработаны пять биологических препаратов, ингибирующих иммунное воспаление 2-го типа: моноклональные антитела против IgE, ИЛ-5 и его рецептора, а также субъединицы альфа рецептора ИЛ-4 (IL-4R α). Так, омализумаб ингибирует связывание антител изотипа IgE с высокоаффинными рецепторами к IgE (Fc ϵ RI), расположенными на поверхности тучных клеток. Действие меполизумаба и реслизумаба направлено на блокаду ИЛ-5, а бенрализумаба — на субъединицу рецептора ИЛ-5. Дупилумаб блокирует эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством специфического связывания с IL-4R α — общей субъединицей гетеродимерных рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 [23, 24].

Действия биологических препаратов, связанных с блокированием определённых классов цитокинов и путей передачи сигналов, приводят к снижению многих маркеров Т2-воспаления, таких как IgE, провоспалительные цитокины и хемокины (эотаксин; тимусом и активацией регулируемый хемокин), периостин, уровень оксида азота. Применение таргетных биологических препаратов открывает новые горизонты в лечении аллергических заболеваний.

Особый интерес вызывает препарат дупилумаб для лечения больных АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию местными лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, а также в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднетяжёлого и тяжёлого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонально-зависимой БА, получающих системные глюкокортикоиды [25, 26].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа (IL-4R α / γ c) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа (IL-4R α /IL-13R α).

Для оценки эффективности и безопасности дупилумаба при АтД использовалась девятибалльная методология GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — *система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций*): критически важные результаты (7–9); важные результаты (4–6); малозначимые результаты (1–3). К критически важным результатам относили статистически значимые изменения баллов по шкалам SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis — *оценка тяжести симптомов АтД*), EASI-50 и EASI-75 (Eczema Area and Severity Index — *индекс площади и тяжести экземы*; уменьшение значений на 50 и 70% соответственно), а также по шкалам оценки зуда кожных

покровов и оценки частоты случаев нежелательных явлений (показатели безопасности), связанных с применением препарата. К важным показателям были отнесены общая оценка исследователем, использование препаратов с целью оказания скорой помощи, боль, нарушение сна, симптомы тревоги и депрессии, качество жизни (QoL). Качество доказательств по каждому результату оценивали как высокое, среднее, низкое и очень низкое [25, 26]. Эффективность и безопасность дупилумаба были подтверждены ослаблением тяжести течения АтД, снижением потребности в базисной и симптоматической терапии, улучшением качества жизни как у взрослых и подростков 12–17 лет, так и у детей 6–11 лет.

Исследования по изучению эффективности и безопасности дупилумаба в отделении аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» начались с сентября 2020 года. На сегодняшний день препарат получают 20 детей в возрасте от 6 до 17 лет.

В данной статье приводится клинический случай ребёнка 7 лет, страдающего АтД тяжёлого течения, торпидным к обычным методам терапии.

Описание случая

Девочка С., 7 лет (2013 года рождения), поступила в отделение аллергологии и диетотерапии с жалобами на выраженный зуд кожных покровов, распространённые кожные высыпания с локализацией на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях (рис. 1–3).

Анамнез жизни и заболевания. Наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям: у отца — аллергический ринит, у тётки по отцовской линии — бронхиальная астма. Девочка от третьей беременности, протекавшей без особенностей, третьих срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3880 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9. К груди приложена сразу после рождения. Грудное вскармливание до 2,5 лет. В 3 мес на введение молочной смеси «Малютка» (докорм) появились первые кожные высыпания на лице и туловище в виде гиперемии, участков с экссудацией; отмечался выраженный зуд кожных покровов. При введении прикорма в 6 мес на фоне грудного вскармливания отмечалось обострение кожного процесса, наблюдалась у врача-педиатра с диагнозом «Атопический дерматит». Получала антигистаминные препараты, средства наружной терапии (топические глюкокортикоиды). В 1 год перенесла стафилодермию, получала антибактериальную терапию. С 2,5 лет кожный процесс распространился на верхние и нижние конечности, отмечалось усиление кожного зуда; болезнь приобрела тяжёлое, непрерывно рецидивирующее течение. Аллергологом ребёнок не консультирован. Наблюдалась дерматологом по месту жительства, аллергологическое обследование в амбулаторных условиях не проводилось. После смены обстановки (пребывание на Алтае) отмечалась ремиссия заболевания, которая продолжалась в течение года. В феврале 2020 года кожные высыпания приобрели



Рис. 1. Кожные покровы лица пациентки С., 7 лет, до лечения: интенсивная гиперемия, выраженная сухость кожных покровов, множественные папулёзные высыпания, корочки, эксфолиации.

Fig. 1. Patient's S facial skin., 7 years old, before treatment: intense hyperemia, pronounced dryness of the skin, multiple papular rashes, crusts, excoriation.



Рис. 2. Та же пациентка: кожные покровы шеи до лечения: интенсивная гиперемия, выраженная сухость, множественные папулёзные высыпания, корочки, эксфолиации.

Fig. 2. Patient's S neck skin., 7 years old, before treatment: intense hyperemia, pronounced dryness of the skin, multiple papular rashes, crusts, excoriation.



Рис. 3. Та же пациентка: кожные покровы спины до лечения: интенсивная гиперемия, выраженная сухость, множественные папулёзные высыпания, корочки, эксфолиации.

Fig. 3. Patient's S skin of the back., 7 years old, before treatment: intense hyperemia, pronounced dryness of the skin, multiple papular rashes, crusts, excoriation.

генерализованный характер, усилились зуд кожных покровов и нарушения сна. С 5 лет в весенний период отмечались жалобы на чихание, покраснение и зуд глаз, заложенность и зуд носа. Была осмотрена врачом-оториноларингологом по месту жительства, верифицирован диагноз: «Поллиноз: аллергический риноконъюнктивит». Назначена симптоматическая терапия (антигистаминные препараты, назальные глюкокортикоиды) — с хорошим эффектом.

В марте 2020 года девочка была госпитализирована в стационар, где ей было впервые проведено клинико-иммунологическое обследование и выявлено повышение уровня IgE к аллергенам берёзы, луговых трав, белку коровьего молока, яйцу (желтку и белку), гороху, свинине, баранине, моркови. Уровень общего IgE составил 7864 (норма до 100) МЕ/мл, эозинофилия периферической крови 15,8%, абсолютное количество $0,79 \times 10^9/\text{л}$. Результаты обследования на паразитарные инвазии отрицательные. Проводимая терапия (строгая и длительная безмолочная диетотерапия; кетотифен; топические и системные глюкокортикоиды — дексаметазон курсом 7 дней, метилпреднизолона ацепонат, бетаметазон + гентамицин + клотримазол, гидрокортизон, а также средство по уходу за кожей декспантенол) не принесла стойкого эффекта. При отмене терапии отмечалось обострение АгД. От курса системной терапии циклоспорином мать ребёнка отказалась.

Для решения вопроса о целесообразности назначения таргетной терапии больная была направлена в отделение аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования при поступлении в отделение аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Данные объективного осмотра. На момент осмотра состояние тяжёлое по основному заболеванию. Самочувствие нарушено за счёт выраженного зуда и нарушения сна. Масса тела 19 кг, рост 114 см, ин-

декс массы тела 14,6, по Z-score 0,55 кг/м². Кожные покровы гиперемированы, сухие, имеются множественные эритематозно-сквамозные высыпания на коже туловища, участки лихенификации на разгибательных участках верхних и нижних конечностей, геморрагические корочки, множественные следы от расчёсов. Артериальное давление 110/65 мм рт.ст. Носовое дыхание затруднено. При аускультации дыхание жёсткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 20 в 1 мин. Сатурация (SpO₂) 97%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 65 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Оценка по шкале SCORAD 60 баллов.

Аллергологическое обследование. Выявлено повышение уровней аллергенспецифических антител изотипа IgE в сыворотке крови к аллергенам яблока (63,8 МЕ/мл), груши (10,4 МЕ/мл), сливы (1,78 МЕ/мл), баранины (2,09 МЕ/мл), яйца куриного (1,525), гречки (0,385), кошки (27 МЕ/мл), nFel d 1 (125 МЕ/мл при норме 0–0,35) и пыльцевым аллергенам (табл. 1).

Выявлены низкие значения витамина D (25 гидроксивитамин D) в крови — 21,35 нг/мл при норме 30–100.

Результаты исследования на паразитарные (антитела изотипов IgM и IgG к токсокарам собак, аскаридам, лямблиям) и герпетические инфекции (ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, герпеса человека 6-го типа, простого герпеса 1-го и 2-го типов) отрицательные.

Биохимический анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений.

Уровни гормонов щитовидной железы (Т3 свободный, Т4 свободный, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) в крови в норме.

Инструментальное исследование. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек не выявило признаков структурных изменений. УЗИ щитовидной железы — признаки увеличения объ-

Таблица 1. Исследование специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам

Table 1. Study of specific IgE antibodies to pollen allergens

Исследование	Показатель, МЕ/мл	
	Результат	Норма
Скрининг аллергенов трав № 1: ежа сборная, овсяница луговая, рожь многолетняя, тимopheевка, мятлик луговой	36,2	0–0,35
Скрининг бытовых аллергенов: домашняя пыль (<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i>), таракан	0,112	0–0,35
Скрининг аллергенов растений: амброзия высокая, полынь обыкновенная, нивяник, одуванчик, золотарник	2,91	0–0,35
Скрининг аллергенов поздноцветущих деревьев: клён ясенелистный, берёза бородавчатая, дуб, бук крупнолистный, грецкий орех	0,284	0–0,35
Скрининг аллергенов раннецветущих деревьев: ольха серая, лещина, вяз, ива, тополь	51,3	0–0,35

ёма щитовидной железы и признаки аутоиммунного тиреоидита. Осмотрена врачом-эндокринологом, верифицирован диагноз «Эндемический зоб 1-й степени, эутиреоз. Недостаточность витамина D».

Клинический диагноз: Атопический дерматит, распространённая форма тяжёлого непрерывно рецидивирующего течения, резистентный к традиционным методам терапии. Поллиноз: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, период ремиссии. Сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав. Пищевая аллергия. Эндемический зоб 1-й степени, эутиреоз. Недостаточность витамина D.

Отсутствие полного контроля над симптомами АД на фоне постоянного приёма антигистаминных средств (цетиризин, супрастин), топических глюкокортикоидов (метилпреднизолон ацепонат, бетаметазон + гентамицин + клотримазол, гидрокортизон), а также наличие упорного тяжёлого непрерывно рецидивирующего течения болезни послужило основанием для проведения таргетной биологической терапии дупилумабом в начальной дозе 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 нед.

Результаты терапии дупилумабом. Через 2 нед. после первой инъекции пациентка отметила значительное улучшение самочувствия в виде уменьшения зуда и улучшения сна. На фоне терапии состояние со значимой положительной динамикой — проявления АД в стадии обратного развития. Оценка по шкале SCORAD через 4 нед. составила 27 баллов.

Через 2,5 мес от начала терапии значительно уменьшился зуд кожных покровов, девочка стала лучше спать. Снизилась степень тяжести по шкале SCORAD — 16 баллов (рис. 4).

В течение 3 мес лечения дупилумабом обострений АД не было. Ребёнок продолжал соблюдать гипоаллергенную диету и применять средства по уходу за кожей (декспантенол). Отмечено уменьшение заложенности носа. Топические глюкокортикоиды



Рис. 4. Та же пациентка: кожные покровы туловища после 3-й инъекции дупилумаба: интенсивность гиперемии, выраженность сухости, шелушение, количество папулезных высыпаний, эксфолиаций значительно снизились.

Fig. 4. Patient's S skin of the trunk., 7 years old, after the 3rd injection of dupilumab: the intensity of hyperemia, the severity of dry skin, peeling, the number of papular rashes, excoriation significantly decreased.

(мометазона фураат), которые пациентка получала по поводу сезонного аллергического ринита, были отменены. Планируется продолжить курс лечения дупилумабом в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед., длительно.

Нежелательных явлений на введение дупилумаба не наблюдалось.

На фоне лечения препаратом дупилумаб отмечались изменения показателей клинического анализа крови и уровней иммуноглобулинов E, A, M, G

Таблица 2. Результаты клинического анализа крови до и после 1-й и 3-й инъекции дупилумаба

Table 2. Clinical blood analysis results before and after 1st and 3rd dupilumab injections

Показатель	Норма	До лечения	После 1-й инъекции	После 3-й инъекции
Гемоглобин, г/л	114–147	129,1	124	118
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,09–5,33	4,927	4,793	4,577
Гематокрит, %	35–43	40,87	39,85	37,24
Лейкоциты, $10^9/л$	3,9–11,5	7,54	6,72	6,71
Нейтрофилы, % / 10^9	38–60/1,1–5,8	45,2/3,4	38,4/2,6	32,8/2,2
Лимфоциты, % / 10^9	33–50/0,9–5,0	32,5/2,5	35,9/2,4	37,9/2,5
Моноциты, % / 10^9	5–12,5/0,37–1,26	7,6/0,6	7,6/0,5	6,4/0,4
Эозинофилы, % / 10^9	0–5/0,02–0,65	14,3/1,1	17,5/1,2	21,8/1,5
Тромбоциты, $10^9/л$	175–436	371,9	390	334,8/7,86
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2–20	5	8	2

Таблица 3. Показатели уровней иммуноглобулинов E, A, M, G в сыворотке крови до и после 1-й и 3-й инъекции дупилумаба**Table 3. Immunoglobulin E, A, M, G levels in serum before and after 1st and 3rd dupilumab injections**

Показатель	Норма	До лечения	После 1-й инъекции	После 3-й инъекции
Общий IgE, МЕ/мл	0–100	6948	5010	1965
IgM, г/л	0,34–2,5	1,15	1,25	0,97
IgG, г/л	6,8–16,5	10,45	11,19	9,58
IgA, г/л	0,7–4,06	2,21	2,22	1,85

в сыворотке крови (табл. 2, 3). Отмечено снижение концентрации общего IgE в сыворотке крови (с 6948 до 1965 МЕ/мл).

Таким образом, применение дупилумаба привело к выраженному улучшению состояния кожных покровов и уменьшению кожного зуда у ребёнка с АтД тяжёлого течения. Изначально у пациентки был отмечен рост эозинофилов в абсолютных и относительных значениях, однако после 4-й инъекции (при дальнейших наблюдениях) уровень эозинофилов вернулся к исходным значениям ($10,2\% / 0,7 \times 10^9 / л$).

Обсуждение

Данный клинический случай свидетельствует об эффективности нового биологического препарата дупилумаб у ребёнка 7 лет, страдающего АтД тяжёлого, непрерывно рецидивирующего течения, резистентного к проводимой ранее стандартной терапии. Применение дупилумаба в течение 3 мес позволило достичь контроля над симптомами АтД, предупредить развитие серьёзных побочных реакций от применения кортикостероидов и существенно улучшить качество жизни больной и её родителей.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных и результатов проведённых исследований показывает, что важен индивидуальный подход к лечению больных АтД в каждом конкретном случае с учётом особенностей течения заболевания, его тяжести, эффективности проводимой терапии. Поиск значимых специфических биомаркеров АтД является перспективным направлением для использования лекарственных средств направленного действия, что даёт возможность целенаправленно проводить отбор пациентов, которым необходима терапия определёнными препаратами.

Изучение эффективности и безопасности дупилумаба, приобретение клинического опыта его применения у детей с АтД даёт определённые надежды на достижение контроля над заболеванием. Для лечения тяжёлых форм АтД дупилумаб крайне необходим, поскольку препарат позволяет снизить объём проводимой терапии и улучшить качество жизни пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют 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. 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. В.А. Ревякина — концепция и дизайн исследования, написание текста; И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Мухортых, К.С. Мельникова — сбор и обработка материала; В.А. Мухортых — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contribution. V.A. Revyakina — concept and design of the study, writing the text; I.A. Larkova, E.D. Kuvshinova, V.A. Mukhortykh, K.S. Melnikova — collection and processing of the material; V.A. Mukhortykh — editing by. All authors made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие от законных представителей пациента на публикацию в «Российском аллергологическом журнале» обезличенных медицинских данных и фотографий в научных целях.

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information and photos within the manuscript was obtained from the patient's parents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 659 с.
2. РААКИ. Российское общество дерматовенерологов и косметологов (проект). Атопический дерматит. Кли-

- нические рекомендации. Союз педиатров России, 2020. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/100.html. Дата обращения: 16.04.2021.
3. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. Т. 95, № 4. С. 8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
 4. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases // *J Clin Invest*. 2019. Vol. 129, N 4. P. 1493–1503. doi: 10.1172/JCI124611
 5. Ревякина В.А., Иванова Е.В., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А. Влияние семейных психологических факторов на течение атопического дерматита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 2. С. 38–43. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-38-43
 6. Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита // Русский медицинский журнал. Педиатрия. 2013. Т. 21, № 2. С. 108–114.
 7. Ларькова И.А. Эффективная терапия атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 162–167. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-162-167
 8. Megna M., Napolitano M., Patrino C., et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
 9. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Таргетная терапия — будущее аллергологии и клинической иммунологии // Российский аллергологический журнал. 2014. № 4. С. 69–75.
 10. Simon D., Hösli S., Kostylina G., et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 1. P. 122–128. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.016
 11. Oldhoff J.M., Darsow U., Werfel T., et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis // *Allergy*. 2005. Vol. 60, N 5. P. 693–696. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x
 12. Vigo P.G., Girgis K.R., Pfuete B.L., et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2006. Vol. 55, N 1. P. 168–170. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.045
 13. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M., et al; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 9. P. 826–835. doi: 10.1056/NEJMoal606490
 14. Belloni B., Ziai M., Lim A., et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 5. P. 1223–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.060
 15. Ильина Н.И., Курбачева О.М. Моноклональные антитела в системе противоастматического лечения // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 3. С. 5–15.
 16. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 311–325. doi: 10.1111/all.13985
 17. 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
 18. Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W., et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 5. P. 1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
 19. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 4. P. 984–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
 20. Sugita K., Steer C.A., Martinez-Gonzalez I., et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 300–310.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.038
 21. Sugita K., Altunbulakli C., Morita H., et al. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13 // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2534–2537. doi: 10.1111/all.13935
 22. Xiong Y., Cui X., Li W., et al. BLT1 signaling in epithelial cells mediates allergic sensitization via promotion of IL-33 production // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 495–506. doi: 10.1111/all.13656
 23. Papadopoulos N.G., Barnes P., Canonica G.W., et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 7. P. 1555–1563. doi: 10.1111/all.14256
 24. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brüggemann M.C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 7. P. 1582–1605. doi: 10.1111/all.14318
 25. Sanofi-Aventis U.S. LLC and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent (dupilumab) injection: US prescribing information. 2019. Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov>. Дата обращения: 21.05.2021.
 26. Shirley M. Dupilumab: first global approval // *Drugs*. 2017. Vol. 77, N 10. P. 1115–1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3

REFERENCES

1. Allergology and Immunology: a national guide. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow : GEOTAR-Media; 2009. 659 p. (In Russ).
2. RAAKI. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists (project). Atopic dermatitis. Clinical recommendations. Union of Pediatricians of Russia. 2020. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/100.html
3. Kubanov AA, Bogdanova EV. Organization and results of medical care in the field of dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2018. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2019;95(4):8–23. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
4. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493–1503. doi: 10.1172/JCI124611
5. Revyakina VA, Ivanova EV, Kuvshinova ED, Larkova IA. Influence of family psychological factors on the course of atopic dermatitis in children. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*. 2018;97(2):38–43. (In Russ). doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-38-43

6. Tamrazova OB. Pathogenetic therapy of children suffering from severe forms of atopic dermatitis. *Russian Medical Journal. Pediatrics*. 2013;21(2):108–114. (In Russ).
7. Larkova IA. Effective therapy of atopic dermatitis in children complicated by secondary infection. *Medical advice*. 2016;1:162–167. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-162-167
8. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
9. Ilina NI, Gudima GO. Targeted therapy – the future of allergology and clinical immunology. *Russian Allergological Journal*. 2014;4:69–75. (In Russ).
10. Simon D, Hösli S, Kostylina G, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):122–128. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.016
11. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005;60(5):693–696. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x
12. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetez BL, et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):168–170. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.045
13. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(9):826–835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
14. Belloni B, Ziai M, Lim A, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1223–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.060
15. Ilina NI, Kurbacheva OM. Monoclonal antibodies in the system of anti-asthmatic treatment. *Russian Allergological Journal*. 2018;15(3):5–15. (In Russ).
16. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75(2):311–325. doi: 10.1111/all.13985
17. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158–166. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004
18. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
19. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
20. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300–310.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.038
21. Sugita K, Altunbulakli C, Morita H, et al. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy*. 2019;74(12):2534–2537. doi: 10.1111/all.13935
22. Xiong Y, Cui X, Li W, et al. BLT1 signaling in epithelial cells mediates allergic sensitization via promotion of IL-33 production. *Allergy*. 2019;74(3):495–506. doi: 10.1111/all.13656
23. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(7):1555–1563. doi: 10.1111/all.14256
24. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggemann MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582–1605. doi: 10.1111/all.14318
25. Sanofi-Aventis U.S. LLC and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent (dupilumab) injection: US prescribing information. 2019. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov>
26. Shirley M. Dupilumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77(10):1115–1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 109240, Москва, Устьинский пр-д,
д. 2/14; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

Соавторы:

Ларькова Инна Анатольевна, к.м.н., с.н.с.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7640-0754>;
eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna_larkova@mail.ru

Кувшинова Елена Дмитриевна, к.м.н., с.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3650-6305>;
eLibrary SPIN: 8403-2424;
e-mail: len.kuwshinowa@yandex.ru

Мухортых Валерий Алексеевич, м.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8549-9493>;
eLibrary SPIN: 3437-4081; e-mail: valera-89@yandex.ru

Мельникова Ксения Сергеевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-0545>;
e-mail: melnikova_ksenya85@bk.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2/14, Ustinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

Co-authors:

Inna A. Larkova, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7640-0754>;
eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna_larkova@mail.ru

Elena D. Kuvshinova, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3650-6305>;
eLibrary SPIN: 8403-2424;
e-mail: len.kuwshinowa@yandex.ru

Valery A. Mukhortykh, Junior Research Associate;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8549-9493>;
eLibrary SPIN: 3437-4081; e-mail: valera-89@yandex.ru

Kseniya S. Melnikova;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-0545>;
e-mail: melnikova_ksenya85@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1439>

Больной с полиморбидной патологией. Возможности терапии моноклональными антителами

© Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко

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

АННОТАЦИЯ

На фоне роста случаев аллергии врачам в клинической практике приходится наблюдать одновременное развитие нескольких нозологических форм у одного и того же пациента. Частое сочетание поражения кожи и респираторного тракта при атопии традиционно рассматривается в рамках коморбидности и предполагает ряд терапевтических вмешательств с учётом сходного патогенеза процессов. Однако существуют фено-/эндотипические различия между пациентами (в триггерах, возрасте, стойкости проявлений, степени и виде воспаления, тяжести симптомов и реакции на лечение), которые более корректно обозначать термином мультиморбидность. Стратегия прецизионной медицины для мультиморбидных пациентов должна быть ориентирована на выявление не только общих черт заболевания, но и индивидуальных механизмов воспаления в целевых органах. В силу этого чувствительность к терапевтическим вмешательствам со стороны органов-мишеней может быть различной.

Проанализирован клинический случай больной с сочетанной патологией — хронической спонтанной крапивницей, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, при этом только для хронической спонтанной крапивницы отмечено наиболее тяжёлое течение вследствие её резистентности к антигистаминным препаратам, что потребовало применения моноклональных антител. Анти-IgE-терапия омализумабом оказала быстрый и полный эффект в отношении симптомов крапивницы, но респираторные симптомы были менее чувствительны к проводимому лечению.

При назначении терапии пациентам с мультиморбидной патологией необходимы персонализированный выбор целевых препаратов и их дозирование.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; бронхиальная астма; пыльцевой аллергический ринит; мультиморбидность; анти-IgE-терапия; моноклональные антитела; омализумаб

Для цитирования: Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н. Больной с полиморбидной патологией. Возможности терапии моноклональными антителами // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 123–130. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1439>

Patient with polymorbid pathology. Possibilities of therapy with monoclonal antibodies

© N.G. Astafyeva, E.N. Udovichenko

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

With the widespread increase in the number of patients with allergic pathology, doctors in clinical practice increasingly have to observe the simultaneous development of several nosological forms in the same patient. Frequent occurrence of a combination of lesions of the skin and respiratory tract in patients with atopy (atopic dermatitis, allergic rhinitis, and atopic bronchial asthma) is traditionally considered within the framework of comorbidity and suggests a number of therapeutic interventions given the similarity of the pathogenesis. However, phenotypic or endotypic differences exist between patients (e.g., triggers, age, persistence of manifestations, degree and type of inflammation, severity of symptoms, and response to treatment), for which it is more correct to use the term multimorbidity. The strategy of precision medicine for patients with several immune-mediated diseases should focus on identifying not only the general features of the disease, but also the pathogenetic mechanisms in the target organs. Because of these differences, the sensitivity to therapeutic interventions by target organs can vary. Herein, a clinical case of a patient with comor-

bid pathology — chronic spontaneous urticaria, allergic rhinitis, and bronchial asthma — was analyzed. Respiratory manifestations (rhinitis and asthma) were mild to severe. Chronic urticaria had the most severe disease course and resistant to antihistamines, which are considered first and second lines of drugs according to federal and international clinical guidelines that required the use of monoclonal antibodies. Anti-IgE therapy with omalizumab had a rapid and complete effect on urticaria symptoms, but respiratory symptoms were less responsive to treatment. In patients with multimorbid pathology, therapy should be individualized in terms of targeted drugs and their dosage.

Keywords: chronic spontaneous urticarial; bronchial asthma; pollen allergic rhinitis; multimorbidity; anti-IgE therapy; monoclonal antibodies; omalizumab

For citation: Astafyeva NG, Udovichenko EN. Patient with polymorbid pathology. Possibilities of therapy with monoclonal antibodies. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):123–130. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1439>

Статья поступила 04.04.2021
Received: 04.04.2021

Принята к печати 29.05.2021
Accepted: 29.05.2021

Опубликована 03.06.2021
Published: 03.06.2021

Введение

Устойчивый рост распространённости аллергии (до 30–40% в популяции), частые полиорганные проявления, поливалентная сенсibilизация, высокий уровень аллергических заболеваний во всех возрастных группах, увеличение числа больных, имеющих несколько хронических заболеваний, особенно на фоне старения населения и увеличения продолжительности жизни, обосновывают необходимость поиска новых эффективных и безопасных подходов в лечении пациентов с множественными хроническими заболеваниями [1–3]. Наличие нескольких хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом, получило название коморбидности [4]. Примером типичной коморбидности в аллергологии является сочетание нескольких атопических IgE-зависимых заболеваний — атопический дерматит, аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА). Однако гетерогенность аллергических заболеваний, фенотипические/эндотипические различия, сочетание аллергических и неаллергических механизмов у одного и того же пациента, разные медиаторы и биомаркеры, отсутствие возможности во всех случаях детально проанализировать первопричину аллергической патологии побудили экспертов использовать в качестве альтернативы понятию коморбидности более корректный термин — мультиморбидность.

Мультиморбидность — сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека (National Library of Medicine), необязательно связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами. В основе мультиморбидности, в отличие от коморбидности, лежит не заболевание, а конкретный пациент с множеством приобретённых хронических заболеваний, равнозначных между собой [5].

Обсуждение новой концепции аллергической мультиморбидности нашло отражение в ряде позиционных международных документов [6, 7].

Развитие аллергической БА и острой аллергической крапивницы у одного и того же пациента, преимущественно с атопической конституцией, чаще наблюдается в педиатрической практике. По данным наблюдательного исследования Z. Vadasz и соавт. [8], у 23,6% пациентов с БА отмечались эпизоды крапивницы, хотя развитие ангиоотёков не описано. В большинстве случаев крапивница протекала легко и хорошо поддавалась лечению антигистаминными препаратами. У нескольких пациентов описано развитие тяжёлой крапивницы, устойчивой к антигистаминным препаратам (общий индекс активности крапивницы, UAS7, равен 32), потребовавшей применения омализумаба. Напротив, у пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК) бронхиальная астма (БА) выявлялась реже (10,5%), тяжесть варьировала от лёгкой до умеренной (1-я или 2-я ступень по классификации Глобальной инициативы по борьбе с астмой, GINA), хорошо контролировалась ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) [8].

Какова связь между развитием ХСК и БА? Действительно, пациенты, которые страдают от тяжёлых приступов крапивницы, часто сообщают об ощущениях «дыхательной недостаточности», и наоборот, пациенты с БА испытывают зуд (носа, ушей и глаз), но у них редко развиваются уртикарные элементы [8–10]. Среди взрослых пациентов с крапивницей, включённых в исследование в реальной практике L. Vollono и соавт. [11], чаще регистрировались другие сопутствующие заболевания, в частности кардиометаболические (77%), онкологические (22%), инфекционные (16%), иммунологические (41%) и др., в то время как БА наблюдалась у 16%.

Поскольку ХСК, АР и БА относятся к числу распространённых заболеваний, практикующему

врачу важно иметь представление о взаимосвязи между ними и о том, какие существуют общие черты болезни, а также какие рациональные схемы терапии можно использовать для персонализированного лечения.

Описание клинического случая

Пациентка Ж., 52 года (род. 17.08.1967), по профессии оператор котельной, обратилась 12.09.2019 на кафедру клинической иммунологии и аллергологии с жалобами на зудящие волдырные высыпания диаметром от 1,5 см и более на передней поверхности живота, верхних и нижних конечностях. Высыпания появлялись спонтанно, мигрировали, разрешались в течение нескольких часов, были полностью обратимы, после их исчезновения вторичных кожных элементов не наблюдалось.

История заболевания. Впервые уртикарные высыпания на туловище появились в 2016 г. (в 49 лет), причинные факторы выявить не удалось. По поводу острой крапивницы по месту жительства получала антигистаминные препараты 2-го поколения без выраженного эффекта; дополнительно участковым терапевтом назначались системные ГКС (дексаметазон) коротким курсом (в дозе 4 мг, внутримышечно, ежедневно, в течение 3 дней), затем — Рузам. После лечения отмечалась длительная (в течение 2 лет) ремиссия, в это время лекарственные препараты не применяла.

Атопический анамнез. С 16 лет (с 1983 г.) страдает сезонным АР с ежегодными обострениями в июле–сентябре (сорные травы).

Спустя 7 лет к риниту добавились симптомы удушья, и в 23 года (1990 г.) был выставлен диагноз персистирующей БА лёгкого течения. Клинически астма проявлялась приступами затруднённого дыхания, сухого кашля. Симптомы наблюдались круглогодично с усилением при контакте с домашними животными, во время острых респираторных вирусных инфекций, при воздействии резких запахов. При проведении скарификационных кожных проб выявлена сенсibilизация к домашней, библиотечной пыли, шерсти кошки, перхоти лошади. Результаты спирометрии: снижение объёма форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) до 1,95 л (78% от нормы), проба с бронхолитиком положительная, прирост $ОФВ_1$ 253 мл (13%) через 20 мин после ингаляции салбутамола в дозе 400 мкг.

В качестве базисной терапии получала беклометазон через дозированный аэрозольный ингалятор по 500 мкг/сут. Лечение было отменено самостоятельно из-за нежелания ежедневно использовать гормональный препарат. Для купирования симптомов использует Вентолин по потребности до 2–4 раз/нед.

Имеется лекарственная непереносимость антибактериальных препаратов группы пенициллина

в виде крапивницы после назначения амоксициллина.

Семейный анамнез: у сестры пациентки — поллиноз.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (для контроля давления принимает комбинированное антигипертензивное средство лозартан и гидрохлоротиазид Лориста Н 50/12,5 мг/сут).

В январе 2019 г. вновь ежедневно в количестве 20–25 элементов стали появляться волдырные зудящие высыпания на поверхности туловища и конечностей, без ангиоотёков. Пациентка обратилась за медицинской помощью к аллергологу по месту жительства: рекомендована гипоаллергенная диета, назначены антигистаминные препараты в стандартной дозе (лоратадин по 10 мг). При использовании лоратадина интенсивность зуда снизилась незначительно, уртикарные высыпания сохранялись, что побудило пациентку обратиться в аллергоцентр.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Рост 162 см, масса тела 67,2 кг, температура 36,3°C. Общее состояние относительно удовлетворительное. Телосложение нормостеническое.

Кожные покровы и слизистые обычной окраски и влажности; волдырные высыпания по передней поверхности живота; ротоглотка без патологии. Область щитовидной железы без видимых изменений. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны. Отёков, пастозности, варикозного расширения вен нижних конечностей нет.

Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы, аускультативно — тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 76 в минуту, артериальное давление 124/72 мм рт.ст.

Верхние дыхательные пути: форма наружного носа не изменена, пальпация безболезненна. Носовое дыхание несколько затруднено, обоняние сохранено.

Передняя риноскопия: преддверие носа свободное, носовая перегородка по средней линии, отмечается отёк носовых раковин, умеренное количество водянистого секрета, слизистая цианотичная, полипов нет.

Показатели активной передней риноманометрии: назальный объёмный поток правого и левого носовых ходов 210 и 294 мл/с соответственно, суммарный назальный объёмный поток 504 мл/с. Назальное сопротивление в правом носовом ходе 0,66 Па/мл в секунду, в левом — 0,60 Па/мл в секунду. Выявлены признаки умеренной назальной обструкции по данным риноманометрии.

Риноцитогамма: эпителий плоский 5–10 в поле зрения, эпителий мерцательный 0–1 в поле зрения,

лейкоциты >50 в поле зрения, нейтрофилы 92%, лимфоциты 2%, эозинофилы 4%, макрофаги 2%.

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ): оценка симптомов ринита на момент осмотра 3,5 балла.

Грудная клетка цилиндрической формы, нормостеническая, перкуторный звук лёгочный, при аускультации — дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в минуту.

Спирометрия: снижение ОФВ₁ до 1,84 л (73% от нормы), ОФВ₁ через 20 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола 2,08 л (84% от нормы), проба с бронхолитиком положительная, прирост 240 мл (12%).

Дополнительные исследования по поводу ХСК

Клинический анализ крови и мочи: показатели в пределах референсных значений; **биохимический анализ крови** (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий белок, гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, мочевины, натрий, калий, фибриноген, С-реактивный белок): патологии не выявлено.

Обследование для исключения инфекционных заболеваний, паразитарной инвазии: антитела к HCV (вирус гепатита С), ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), Hbs-Ag (поверхностный антиген вируса гепатита В) — отрицательные.

Иммуноферментный анализ для исключения гельминтоза: IgG к аскаридам, токсокарам, трихинеллам, эхинококку, описторхису не выявлены.

Обследование органов желудочно-кишечного тракта: при фиброгастродуоденоскопии обнаружен поверхностный гастрит, по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости — хронический холецистит; IgG к *Helicobacter pylori* положительный (5,69 Ед/мл); осмотрена гастроэнтерологом.

Обследование для выявления атопии: результат определения IgE к неинфекционным аллергенам, кожные скарификационные тесты с аэроаллергенами подтвердили сенсibilизацию к домашней, библиотечной пыли, шерсти кошки, перхоти лошади, пыльце сорных трав: общий IgE 610 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл); сывороточные IgA 3,44 г/л, IgG 9,81 г/л, IgM 0,93 г/л (показатели в пределах нормальных значений).

Обследование для оценки функции щитовидной железы: определение антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), консультация эндокринолога, УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено; гормональный статус в норме (ТТГ, Т3, Т4 в пределах референсных значений), АТ-ТПО 1 кIU/l (в пределах нормы), АТ-ТГ менее 1 кIU/ml (в пределах нормы).

Оценка степени тяжести крапивницы с использованием общего индекса активности крапивницы

за неделю (Urticarial Activity Score, UAS7) 27 баллов, что соответствует тяжёлому течению крапивницы.

Диагноз

После анализа совокупности всех данных выставлен диагноз:

«Хроническая спонтанная крапивница. Тяжёлое течение. UAS7 42 балла, UCT 2 балла.

Бронхиальная астма, атопическая, лёгкое течение, частично контролируемая. АСТ 22 балла (показатель неполного контроля астмы).

Аллергический персистирующий ринит, средне-тяжёлое/тяжёлое течение. Аллергический конъюнктивит. Сенсibilизация к шерсти животных, клещам домашней пыли, пыльцевым аллергенам сорных трав».

Лечение

Больной в соответствии с рекомендациями гастроэнтеролога проведена эрадикационная терапия *H. pylori*: какого-либо эффекта на выраженность симптомов крапивницы не отмечено.

Учитывая тяжёлое течение ХСК, после подписания информированного согласия пациентке была начата терапия высокими (4-кратными) дозами антигистаминных препаратов (лоратадин в дозе 10 мг по 4 таблетки/сут).

В связи с неэффективностью лоратадина пациентке проведена смена антигистаминных препаратов (для выявления возможной индивидуальной чувствительности): эффекта от смены препаратов не было. Уртикарные высыпания сохранялись, беспокоили преимущественно в вечернее и ночное время. Пациентка использовала различные отвлекающие процедуры (обертывания, горячие ванны), пытаясь уменьшить чувство зуда.

От использования системных ГКС пациентка категорически отказывалась.

В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии и тяжестью ХСК начата анти-IgE-терапия (таргетный генно-инженерный иммунобиологический препарат омализумаб) в стандартной рекомендуемой дозе — 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. Положительная динамика отмечена после первого введения препарата: уменьшилось количество уртикарных высыпаний и интенсивность зуда. Через 3 мес от начала терапии симптомы крапивницы купированы полностью, отменены антигистаминные препараты.

Таким образом, назначение омализумаба пациентке с тяжёлой ХСК в качестве препарата третьей линии терапии показало его высокую эффективность.

Профилактического действия омализумаба в отношении респираторных симптомов не отмечено. Зарегистрировано обострение АР и БА, вызванное началом сезона пыления причинно-значимых аллергенов. Выраженность обострения умерен-

ная. При проведении спирометрии — снижение $ОФВ_1$ до 1,72 л (69% от нормы). Дополнительная терапия на период палинации: назальные ГКС, ингаляции будесонида/формотерола в дозе 160/4,5 мкг по 1 вдоху 2 раза в день и по потребности (3-я ступень терапии, GINA 2019).

Терапия омализумабом продолжалась в первоначально назначенной дозировке (300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.) в течение 6 мес. Динамика клинических симптомов ХСК: быстрый ответ на стартовую терапию (сразу после первой инъекции омализумаба); отказ от антигистаминных препаратов через 3 мес терапии. Через 6 мес от начала лечения омализумабом достигнута медикаментозная ремиссия крапивницы, высыпания не беспокоят, при осмотре кожные покровы чистые, $UAS=0$. Однако в связи с имеющейся атопией, высоким уровнем IgE, обострениями БА было принято решение о продолжении терапии. Аллерген специфическая иммунотерапия не рассматривалась, поскольку у пациентки на первый план выходят клинические симптомы респираторной аллергии, а показатели $ОФВ_1$ регистрируются на уровне примерно 70% от должного, поэтому продолжение анти-IgE-терапии является оптимальным вариантом для сохранения контроля над мультиморбидной патологией.

Для выявления общих механизмов развития ХСК и БА необходимы дальнейшие специальные исследования. Их сочетание должно нацеливать врача на персонализированный подход к диагностике и лечению пациентов. Для оптимизации лечения пациентов с полиморбидной патологией необходимо использование рациональных, соответствующих международным рекомендациям схем ведения больных.

Обсуждение

Из представленного клинического случая видно, что вопрос выявления общих механизмов имеющихся заболеваний, преодоления полипрагмазии и назначения адекватной терапии у коморбидных пациентов остаётся актуальным.

По своим демографическим характеристикам больная соответствует типичному пулу пациентов с ХСК, которой страдают 0,1–3% популяции [12], при этом взрослые болеют чаще детей, женщины чаще мужчин [13, 14], большая часть пациентов от 20 до 40 лет [15].

Современный взгляд на крапивницу базируется на понимании её гетерогенности и доказательствах центральной роли тучных клеток кожи в развитии разных форм ХСК. Сигналы, активирующие тучные клетки при ХСК, неопределённые, разнообразные и гетерогенные. Это могут быть иммунные и неиммунные факторы. Активация тучной клетки при ХСК связана с аутоиммунными (от 45 до 80% — аутоаллергия I, IIb типа и др.), аллергическими (5%) и неизвест-

ными (идиопатическими до 15–20%) механизмами [16–18]. Предполагается, что у больных ХСК можно обнаружить IgE более чем к 200 аутоаллергенам.

Несмотря на то, что аллергия/атопия не является основной причиной развития ХСК [19–22], у нашей пациентки уровень общего IgE значительно превышал референсные значения, но корреляции развития симптомов крапивницы с имеющимися у больной АР и БА выявлено не было, а аэроаллергены не провоцировали появления кожных симптомов. Следует отметить, что уровень общего IgE нередко выше у пациентов с ХСК, чем у здоровых [21].

С учётом вышеизложенного, а также результатов анамнеза и объективного обследования диагностический поиск у нашей пациентки был индивидуализирован. Основное лечение при идентифицированном аллергене — его элиминация. Больной было рекомендовано исключить лекарства, провоцирующие ХСК, и ограничить в диете пищевые продукты с перекрёстной реактивностью к пыльцевым аллергенам, что никак не отразилось на течении крапивницы.

У пациентов с длительно сохраняющейся тяжёлой и/или персистирующей ХСК обоснованным становится расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение других триггеров ХСК — аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (гепатит А и В), паразитарные инвазии, бактериальные инфекции (*H. pylori*), неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс, эзофагит, холецистит). Поиск в этом направлении у пациентки не дал результата, исключена индуцированная физическими факторами крапивница.

Вопрос о влиянии эрадикации *H. pylori* у пациентов с ХСК остаётся открытым. В нашем клиническом случае, как и в других наблюдениях [15, 19], до сих пор не подтверждена чёткая связь выявляемых инфекционных агентов с развитием и поддержанием крапивницы.

Таким образом, точные триггеры ХСК остались неизвестными, но известно, что ключевую роль в развитии заболевания играют тучные клетки и базофилы, на поверхности которых имеются высокоаффинные рецепторы для IgE, после активации клетки подвергаются дегрануляции, высвобождая гистамин и гепарин, лейкотриены, простагландины и другие медиаторы.

Для предотвращения связывания IgE с клетками, уменьшения площади поверхности связывания IgE-рецепторов, предотвращения IgE-обусловленного высвобождения гистамина и других биологически активных веществ был назначен омализумаб. В мире и в России омализумаб зарегистрирован с 2014 г. для лечения ХСК как препарат с высоким профилем безопасности и эффективности. Метаанализ исследований омализумаба у подростков и взрослых

с ХСК, проведенных в условиях реальной клинической практики [23], подтвердил, что омализумаб является препаратом выбора для лечения ХСК. Как указано в актуальных клинических рекомендациях, длительность терапии должна составлять не менее 6 мес [24–30].

Хороший ответ на стартовую терапию омализумабом со стороны симптомов ХСК не ассоциировался у нашей пациентки с улучшением контроля респираторных проявлений. Возможно, это связано с эндотипическими особенностями АР и БА и различием механизмов их развития с ХСК, другими, пока не установленными факторами, например недостаточной дозой омализумаба для контроля астмы. Доза омализумаба при ХСК не зависит от уровней IgE и массы тела, в то время как для астмы это имеет принципиальное значение.

Таким образом, необходимо детальное изучение сочетания различных патологических процессов у пациентов с хронической крапивницей, таких как атопия, инфекционные и аутоиммунные поражения, для обоснованного обеспечения активной и здоровой жизни пациентам, страдающим мультиморбидностью в течение жизненного цикла.

Заключение

Изучение патогенетических механизмов развития ХСК показало, что ключевыми в патогенезе крапивницы являются тучные клетки. Точные триггеры ХСК не установлены, но известно, что активация тучных клеток при ХСК происходит чаще по следующим двум изученным механизмам: в 45–80% случаев по аутоиммунным (аутоиммунитет I типа, аутоаллергия и аутоиммунитет IIb типа) механизмам; в 15–55% наблюдается идиопатическая крапивница и совсем редко (в 1–5%) — аллергическая (атопическая) ХСК [16–18].

Несмотря на то, что аллергия не рассматривается в качестве основной причины развития ХСК, уровень общего IgE у пациентов с ХСК, как в представленном клиническом случае, оказывается выше, чем у здоровых людей. При неэффективности антигистаминных препаратов патогенетически обоснованной является терапия моноклональными анти-IgE-антителами (омализумабом). Показана эффективность и безопасность терапии ХСК омализумабом в рандомизированных клинических исследованиях и в условиях повседневной клинической практики.

Хороший стартовый ответ у больного ХСК на омализумаб не всегда сопоставим с эффектом моноклональных анти-IgE-антител на симптомы респираторной аллергии, что можно связать с различием механизмов развития сопутствующей патологии (феномен коморбидности/мультиморбидности). Наличие коморбидности/мультиморбидности

требует нестандартных подходов к диагностике, поиску триггеров, механизмам развития и терапевтическим вмешательствам и должно нацеливать врача на персонализированный подход к диагностике и лечению пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют 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. 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. Н.Г. Астфьева, Е.Н. Удовиченко — концепция и дизайн исследования, написание текста; Е.Н. Удовиченко — сбор и обработка материала; Н.Г. Астфьева — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contribution. N.G. Astfyeva, E.N. Udovichenko — research concept and design, text writing; E.N. Udovichenko — collection and processing of material; N.G. Astfyeva — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., editors. WAO White Book on Allergy. Copyright 2011 World Allergy Organization. Available from: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf
2. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал. 2014. Т. 29, № 1. С. 7–12.
3. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 12. С. 993–996.
4. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J Chronic Dis. 1970. Vol. 23, N 7. P. 455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

5. Wedback E.H., Eriksson N.E., Movérare R., Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) – a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis // *Rhinology*. 2005. Vol. 43, N 2. P. 86–92.
6. Hellings P.W., Fokkens W.J., Bachert C., et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 9. P. 1297–1305. doi: 10.1111/all.13162
7. Bousquet J., Schunemann H.J., Fonseca J., et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 11. P. 1372–1392. doi: 10.1111/all.12686
8. Vadasz Z., Kessel A., Hershko A.Y., et al. Seasonal exacerbation of asthma is frequently associated with recurrent episodes of acute urticaria // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 169, N 4. P. 263–266. doi: 10.1159/000446183
9. Asero R., Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006. Vol. 16, N 1. P. 19–23.
10. Isik A.R., Karakaya G., Celikel S., et al. Association between asthma, rhinitis, and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates // *Int Arch Allergy Immunol*. 2009. Vol. 150, N 3. P. 299–306. doi: 10.1159/000222683
11. Vollono L., Piccolo A., Lanna C., et al. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in “complex” patients: data from real-life clinical practice // *Drug Des Devel Ther*. 2019. N 13. P. 3181–3186. doi: 10.2147/DDDT.S214307
12. Greaves M., Sabroe R. PL007 Urticaria and autoimmunity // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1997. Vol. 9. S2. doi: 10.1016/s0926-9959(97)88838-1
13. Fricke J., Ávila G., Keller T., et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 423–432. doi: 10.1111/all.14037
14. Kozel M.A., Sabroe R. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // *Drugs*. 2004. Vol. 64, N 22. P. 2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 7. P. 868–887. doi: 10.1111/all.12313
16. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M., et al. EAACI task-force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria // *Allergy*. 2012. Vol. 68, N 1. P. 27–36. doi: 10.1111/all.12056
17. Kolkhir P., Metz M., Altrichter S., Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 10. P. 1440–1460. doi: 10.1111/all.13182
18. Kolkhir P., Church M., Weller K., et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know // *Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 6. P. 1772–1781.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
19. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria // *Clin Exp Allergy*. 2009. Vol. 39, N 6. P. 777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
20. Altrichter S., Peter H., 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
21. 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
22. Metz M., Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 12, N 4. P. 406–411. doi: 10.1097/aci.0b013e328355365a
23. 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 // *JAMA Dermatology*. 2019. Vol. 1, N 155. P. 29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
24. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
25. Федеральные клинические рекомендации ФГБУ ГНЦДК. 2017. Режим доступа: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017. Ссылка активна на 03.02.2021.
26. 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. Vol. 139, N 3. P. 1059–1061. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047
27. Arnau A.M., Santiago V.A., Tomás B.J., et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019. Vol. 29, N 5. P. 338–348. doi: 10.18176/jiaci.0323
28. Vadasz Z., Tal Y., Rotem M., et al. 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
29. Ren Z., Wedner H.J. Long term efficacy of Omalizumab for patients with refractory chronic urticaria and angioedema // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 141, N 2. P. AB52. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.167
30. 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

REFERENCES

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, editors. WAO White Book on Allergy. Copyright 2011 World Allergy Organization. Available from: https://www.world-allergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf
2. Shirinsky VS, Shirinsky IV. Comorbid diseases-an actual problem of clinical medicine. *Siberian Medical Journal*. 2014;29(1):7–12. (In Russ).
3. Lazebnik LB. Aging and polymorbidity. *Consilium medicum*. 2005;7(12):993–996. (In Russ).
4. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

5. Wedback EH, Eriksson NE, Movérare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) – a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005;43(2):86–92.
6. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72(9):1297–1305. doi: 10.1111/all.13162
7. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70(11):1372–1392. doi: 10.1111/all.12686
8. Vadasz Z, Kessel A, Hershko AY, et al. Seasonal exacerbation of asthma is frequently associated with recurrent episodes of acute urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(4):263–266. doi: 10.1159/000446183
9. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(1):19–23.
10. Isik AR, Karakaya G, Celikel S, et al. Association between asthma, rhinitis, and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):299–306. doi: 10.1159/000222683
11. Vollono L, Piccolo A, Lanna C, et al. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in “complex” patients: data from real-life clinical practice. *Drug Des Devel Ther*. 2019;6:3181–3186. doi: 10.2147/DDDT.S214307
12. Greaves M, Sabroe R. PL007 Urticaria and autoimmunity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1997;9:S2. doi:10.1016/s0926-9959(97)88838-1
13. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037
14. Kozel MA, Sabroe R. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
15. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313
16. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2012;68(1):27–36. doi: 10.1111/all.12056
17. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440–1460. doi: 10.1111/all.13182
18. Kolkhir P, Church M, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772–1781.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
19. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
20. Altrichter S, Peter H, 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
21. 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
22. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):406–411. doi: 10.1097/aci.0b013e328355365a
23. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria. *JAMA Dermatol*. 2019;1(155):29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
24. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
25. Federal clinical guidelines of the Federal State Budgetary Institution GNCDC. (In Russ). Available from: http://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017
26. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047
27. Arnau AM, Santiago VA, Tomás BJ, et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):338–348. doi: 10.18176/jiaci.0323
28. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, et al. 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
29. Ren Z, Wedner HJ. Long term efficacy of Omalizumab for patients with refractory chronic urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(2):AB52. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.167
30. 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

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 410028, Саратов, ул. Провиантская,
д. 22; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

Соавтор:

Удовиченко Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-782x>;
eLibrary SPIN: 3026-5331; e-mail: udokate@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Natalia G. Astafyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 22 Proviantskaya str., 410028, Saratov, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

Co-author:

Ekaterina N. Udovichenko, MD, Cand. Sci. (Med.),
Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-782x>;
eLibrary SPIN: 3026-5331; e-mail: udokate@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1453>

Сложности дифференциальной диагностики ангиоотёков, вызванных медиаторами тучных клеток и брадикинином, на примере серии клинических случаев

© И.А. Манто¹, Е.А. Латышева^{1,2}, Д.О. Тимошенко², Т.В. Латышева^{1,3}

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Ангиоотёк возникает из-за локального повышения проницаемости сосудов под воздействием медиаторов брадикинина или медиаторов тучных клеток. Основная сложность в дифференциальной диагностике ангиоотёков заключается в том, что к развитию очень сходной клинической картины могут привести разные патофизиологические процессы. В то же время верификация типа ангиоотёка принципиально важна для правильного подбора терапии. В 2020 г. на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в рамках работы референсного центра по оказанию экспертной помощи пациентам с крапивницей (GA²LEN UCARE) была проведена школа для врачей «Хроническая крапивница: научно-медицинские достижения и практические аспекты ведения пациентов». На мероприятии была представлена серия клинических случаев пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене *PLG*, относящихся к одной семье, с целью демонстрации сложности дифференциальной диагностики между различными видами ангиоотёков. Данная статья посвящена описанию этой серии.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; НАО; ангиоотёк; брадикинин

Для цитирования: Манто И.А., Латышева Е.А., Тимошенко Д.О., Латышева Т.В. Сложности дифференциальной диагностики ангиоотёков, вызванных медиаторами тучных клеток и брадикинином, на примере серии клинических случаев // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 131–137. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1453>

Challenges of differential diagnosis of mediators-induced and bradykinin-induced angioedema shown by a clinical case series

© I.A. Manto¹, E.A. Latysheva^{1,2}, D.O. Timoshenko², T.V. Latysheva^{1,3}

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

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

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Angioedema is caused by a local increase in vascular permeability induced by bradykinin or mast cell mediators. The main challenge of the differential diagnosis of angioedema lies in the fact that different pathophysiological processes may lead to a very similar clinical picture. Moreover, verification of the type of angioedema is crucial for selection of appropriate therapy. In 2020, a school for doctors “Chronic urticaria: scientific and medical accomplishments and practical aspects of patient management” was held on the basis of the National Research Center Institute of Immunology of the FMBA of Russia as part of the work of the reference center that provides expert assistance to patients with urticaria (GA²LEN UCARE). A clinical case series of related patients with hereditary angioedema due to a mutation in the *PLG* gene was presented to demonstrate the challenges of the differential diagnosis between types of angioedema. This article focused on the description of this series.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; angioedema; bradykinin

For citation: Manto IA, Latysheva EA, Timoshenko DO, Latysheva TV. Challenges of differential diagnosis of mediators-induced and bradykinin-induced angioedema shown by a clinical case series. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):131–137. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1453>

Статья поступила 27.04.2021
Received: 27.04.2021

Принята к печати 01.06.2021
Accepted: 01.06.2021

Опубликована 07.06.2021
Published: 07.06.2021

Введение

Развитие ангиоотёка (АО) обуславливают такие патофизиологические процессы, как вазодилатация и увеличение сосудистой проницаемости, создающие условия для экстравазации жидкости в подкожный и подслизистый интерстиций [1]. Однако запускать данные патофизиологические процессы могут разные медиаторы, в частности медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриены, триптаза, простагландины) или брадикинин. Именно то, какой медиатор привёл к развитию АО, обуславливает не только клинические проявления заболевания, но и подбор терапии и прогноз пациента [2–4]. Несмотря на то, что АО, вызванные медиаторами тучных клеток и брадикинином, в теории имеют ряд существенных отличий, в реальной клинической практике проведение дифференциальной диагностики может представлять собой непростую клиническую задачу, так как абсолютные клинические маркеры той или иной формы АО отсутствуют (табл.) [2].

Наследственный ангиоотёк (НАО), относящийся к АО, вызванным брадикинином, — очень редкое,

потенциально жизнеугрожающее заболевание, основным клиническим симптомом которого являются рецидивирующие АО различной локализации [5]. Согласно современной классификации, различают две основные формы НАО: более распространённую — НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО I и II типов), и более редкую форму — НАО без дефицита С1-ингибитора (устаревшее название НАО III типа). В зависимости от того, мутация какого гена привела к развитию НАО без дефицита С1, выделяют НАО с мутацией в гене *FXII* (НАО-FXII), *PLG* (НАО-PLG), *ANGPT1* (НАО-ANGPT1); в случае если причинно-значимую мутацию выявить не удастся, но у пациента есть семейный анамнез, выставляется диагноз НАО без дефицита С1-ингибитора с неуточнённой мутацией [6, 7].

В данной статье представлена серия клинических случаев пациентов из одной семьи с НАО с мутацией в гене *PLG* (НАО-PLG). Разбор этих примеров представляет интерес по двум причинам. Во-первых, НАО-PLG, выявленный в 2018 г., очень редкий тип НАО (в мире описано только 146 клинических случаев) [8]. Во-вторых, особенности течения заболевания пробанда на момент его поступления в кли-

Таблица. Дифференциальная диагностика ангиоотёков

Table. Differential diagnosis angioedema

Дифференциальная диагностика	Ангиоотёки, вызванные брадикинином	Ангиоотёки, вызванные медиаторами тучных клеток и/или базофилов
Крапивница	-	++
Отёк верхних дыхательных путей	++	-
Бронхоспазм	+/-	++
Боли в животе	++	-
Гипотензия	+/-	+
Продолжительность, ч	36–120	<48
Эффективность сГКС и антигистаминных препаратов	Нет	Есть
Характерные триггерные факторы	Травма, стресс; приём иАПФ, эстрогенсодержащих препаратов	Нестероидные противовоспалительные средства, пища, укусы насекомых
Наличие отягощённого семейного анамнеза	+	-

Примечание. «+» — характерно, «++» — очень характерно, «+/-» — возможно, «-» — нехарактерно. сГКС — системные глюкокортикостероиды; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Note. «+» — typically, «++» — very typically, «+/-» — possibly, «-» — antypically. сГКС — systemic glucocorticosteroids, иАПФ — inhibitors of angiotensin converting enzyme.

нику, а также результаты проведённого обследования делали более вероятным диагноз хронической спонтанной крапивницы с ангиоотёками, чем НАО.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1 (пробанд)

Больной Щ., 1966 года рождения, в возрасте 39 лет (в 2005 г.) госпитализирован в клинику Института иммунологии с жалобами на рецидивирующие отёки лица и языка.

Анамнез заболевания. В 22; 23 и 24 года отмечал эпизоды уртикарных высыпаний на предплечьях, коленях, лице, сопровождающиеся зудом и повышением температуры до 40°C. Проводилось лечение хлоридом кальция, эффект от терапии неизвестен. В 35 лет без видимой причины развился АО лица, языка, шеи. Отёк сохранялся двое суток. Проводилось лечение системными глюкокортикостероидами (сГКС) и антигистаминными препаратами без эффекта. Подобные приступы повторялись в 36; 37 и 39 лет, в связи с чем пациент обратился в клинику.

Семейный анамнез на момент обращения не отягощён.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Объективно: на момент поступления отёков и высыпаний нет.

Результаты лабораторного обследования: в общем анализе крови, общем анализе мочи все показатели в пределах референсных значений. С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин-О (АСЛО), ревматоидный фактор (РФ), общий IgE в пределах нормы. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня мочевины до 504 (норма 262–452) мкмоль/л, аланинаминотрансферазы до 101 (норма 10–40) МЕ/л, аспартатаминотрансферазы до 141 (норма 10–40) МЕ/л.

Исследование системы комплемента: С1-ингибитор количественный 568,7 (норма 150–350) мкг/мл, С4 компонент комплемента 0,45 (норма 0,20–0,55) мг/мл. Исследование уровня С1-ингибитора функционального не проводилось ввиду отсутствия технической возможности.

Кожные аллергопробы: сенсibilизации к бытовым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам не выявлено.

Результаты инструментального обследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: узловой зоб; УЗИ брюшной полости: диффузный липоматоз печени.

Пациент был дообследован эндокринологом, на основании клинико-анамнестических данных и результатов обследования был установлен диагноз подагры, эутиреоидного зоба.

Таким образом, по результатам проведённого обследования не было получено данных за наличие

у пациента аллергопатологии. Учитывая отсутствие семейного анамнеза, наличие эпизодов крапивницы в истории заболевания, отсутствие снижения уровня С1-ингибитора и С4 компонента комплемента, диагноз НАО был исключён из круга дифференциальной диагностики. Развитие АО было связано с наличием у пациента патологии желудочно-кишечного тракта и эндокринологической патологии.

Диагноз: «Рецидивирующие ангиоотёки. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастродуоденит. Липоматоз печени и поджелудочной железы. Подагра».

Пациенту была рекомендована коррекция сопутствующей патологии, соблюдение неспецифической щадящей диеты.

Исход. В дальнейшем пациент в клинику Института иммунологии не обращался. В 2017 г. в возрасте 51 года пациент умер. Вероятная причина смерти, со слов родственников, — асфиксия вследствие АО верхних дыхательных путей.

Клинический случай 2

Больная В., 1972 года рождения, родная сестра (сиблинг) пациента Щ., в возрасте 48 лет (в 2020 г.) обратилась в клинику Института иммунологии с жалобами на частые рецидивирующие АО различной локализации (гортани, лица, языка, рук, ног), абдоминальные атаки.

История заболевания. С 37 лет (с 2009 г.) беспокоят периферические отёки (плотные, болезненные, не сопровождаются зудом, сохраняются в течение 3 дней), приступы острой боли в животе. С самого начала отмечается тяжёлое течение заболевания: очень частые отёки рук и ног, абдоминальные атаки 1–2 раза в месяц, отёки лица и гортани 3 раза в месяц. Триггерами АО являются эмоциональное напряжение, механическое воздействие. АО могут также рецидивировать без видимой причины. В 2015 г. направлена на исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности: оба показателя в пределах нормы. Диагноз НАО I/II типа был исключён. В 2020 г. пациентка была направлена на молекулярно-генетическое обследование, по результатам которого выявлена причинно-значимая мутация с.988A>G в гене *PLG*. Установлен диагноз НАО без дефицита С1-ингибитора с мутацией в гене *PLG* (НАО-PLG). С целью долгосрочной профилактики АО пациентке была назначена транексамовая кислота в дозе 2 г/сут, для купирования АО назначен икатибант. Пациентка отметила эффект от икатибанта: АО разрешаются в течение 2–3 ч. Несмотря на терапию транексамовой кислотой, рецидивируют частые АО различной локализации (лица, языка и гортани) 3 раза в месяц, абдоминальные атаки 1–2 раза в месяц, частые АО руки и ног. На момент обращения принимает олмесартан (блокатор рецепторов ангиотензина II). Препарат пациентка

принимает последний год, до этого несколько лет принимала валсартан, относящийся к той же фармакологической группе.

Семейный анамнез: у матери (клинический случай 3) и родного брата (клинический случай 1) рецидивирующие АО.

Сопутствующие заболевания: гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия III степени, высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Данные физикального обследования: на момент осмотра отёков нет. Тест для оценки контроля над АО (Angioedema control test, АЕСТ) 3 балла, что соответствует плохому контролю. Тест для оценки влияния АО на качество жизни пациента (Angioedema quality of life, АЕ-QoL) 64%.

Диагноз: «Дефект в системе комплемента: наследственный ангиоотёк без дефицита С1-ингибитора. D84.1 (НАО-PLG с.988A>G)».

Лечение. Пациентке было рекомендовано отменить олмесартан с последующим подбором другой схемы гипотензивной терапии (без использования иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II). Для купирования АО был назначен икатибант. Продолжен приём транексамовой кислоты в дозе 2 г/сут.

Исход и результаты последующего наблюдения. Уже в течение первого месяца после отмены олмесартана пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: только 1 АО лица за месяц; за следующие 5 мес наблюдения АО больше не рецидивировали.

Клинический случай 3

Больная Р., 1949 года рождения, мать пациента Щ. (рис.). В возрасте 71 года (в 2020 г.) обратилась в клинику Института иммунологии с жалобами на рецидивирующие АО различной локализации (руки, ноги, лицо, язык), абдоминальные атаки.

Анамнез заболевания. В молодости редкие отёки губ. В 56 лет (в 2005 г.) после перенесённого инфаркта была назначена терапия, в том числе гипотензивные препараты. С этого времени частые АО гортани, лица, языка, абдоминальные атаки. АО не зудят, бледные, сохраняются в течение 3 дней. Для купирования назначались сГКС и антигистаминные препараты — без эффекта. В течение последних двух лет отмечается значительное ухудшение течения заболевания: очень частые периферические АО, АО лица и языка 3 раза в месяц, АО гортани 2 раза в месяц, абдоминальные атаки 3 раза в месяц. На момент обращения принимает широкий спектр препаратов, среди которых ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприл в дозировке 10 мг/сут. Направлена врачом по месту жительства на генетическое обследование, проведён поиск мутации, ранее выявленной у дочери пациентки.

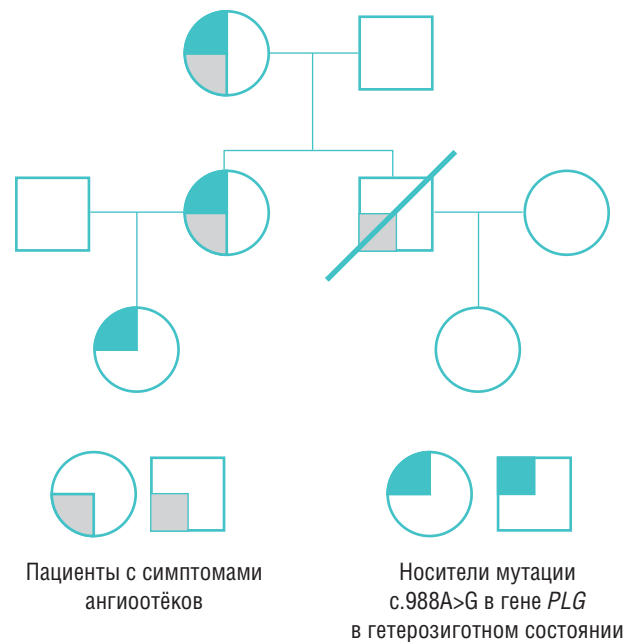


Рис. Генеалогическое древо описываемой семьи.

Fig. Genealogical tree of the described family.

В результате генетического обследования выявлена причинно-значимая мутация с.988A>G в гене *PLG*.

Семейный анамнез: у дочери (клинический случай 2) и сына (клинический случай 1) рецидивирующие АО.

Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, состояние после шунтирования и стентирования; гипертоническая болезнь, гипотиреоз, холецистит, панкреатит, сахарный диабет 2-го типа.

Результаты физикального обследования: на момент поступления отёков и высыпаний нет. АЕСТ 3 балла, что соответствует плохому контролю над АО; АЕ-QoL 68%.

Диагноз: «Дефект в системе комплемента: наследственный ангиоотёк без дефицита С1-ингибитора. D84.1 (НАО-PLG с.988A>G)».

Лечение. Пациентке было рекомендовано отменить лизиноприл с последующим подбором альтернативной схемы гипотензивной терапии (без использования иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II). Учитывая тяжесть течения НАО (очень частые отёки рук и ног, абдоминальные атаки 1–2 раза в месяц, отёки лица и гортани 3 раза в месяц), пациентке показана долгосрочная профилактика отёков транексамовой кислотой в дозе 2 г/сут. Для купирования АО назначен икатибант.

Исход и результаты последующего наблюдения. Пациентка не начала приём транексамовой кислоты, так как не была обеспечена препаратом по месту жительства. Тем не менее на фоне отмены лизиноприла отмечается значительное уменьшение частоты АО. Через 6 мес после отмены лизиноприла

АО рецидивируют 1 раз в месяц и купируются икатибантом в течение 2–3 ч.

Клинический случай 4

Пациентка Б., 23 года, родная дочь пациентки В. (клинический случай 2), в 2020 г. обратилась в клинику Института иммунологии вместе с мамой и бабушкой. Жалоб не предъявляет.

Анамнез заболевания. АО и приступов болей в животе никогда в жизни не было. В 2020 г. пациентке было проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлена причинно-значимая мутация с.988A>G в гене *PLG* в гетерозиготном состоянии, ранее выявленная у матери и бабушки пациентки.

Семейный анамнез: у матери, бабушки, дяди по материнской линии рецидивирующие АО.

Данные физикального обследования: на момент осмотра АО нет.

Диагноз: «Дефект в системе комплемента: наследственный ангиоотёк без дефицита C1-ингибитора, доклиническая стадия D84.1 (HAO-PLG с.988A>G)».

Лечение. Учитывая отсутствие проявлений заболевания, терапия для профилактики АО пациентке не назначена. Для купирования АО был назначен икатибант. Пациентке запрещено использование иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, эстрогенсодержащих препаратов.

Результаты последующего наблюдения: за последующие 6 мес наблюдения заболевание не манифестировало.

Обсуждение

К развитию HAO-PLG приводит миссенс-мутация с.988A>G в гене *PLG* (аутосомно-доминантный тип наследования), в результате которой происходит аминокислотная замена в структуре белка плазминогена [9]. Несмотря на то, что точный патогенез HAO-PLG неизвестен, предполагается, что, как и при других формах HAO, ключевым медиатором является брадикинин. Основанием для этого является схожесть клинической картины [10].

Основным клиническим проявлением любых форм HAO являются рецидивирующие АО различной локализации, не чувствительные к назначению антигистаминных препаратов и сГКС [6]. Для HAO-PLG наиболее характерной локализацией АО являются лицо, язык, шея и верхние дыхательные пути, при этом периферические АО и абдоминальные атаки отмечаются только у небольшого количества пациентов. К другим характерным особенностям HAO-PLG относится преобладание пациентов женского пола, а также поздний дебют заболевания [8]. Подтверждение диагноза на сегодняшний день возможно только с помощью молекулярно-генетического обследования; специфические биохимические маркеры заболевания отсутствуют [11].

Ошибка постановки диагноза пробанду в 2005 г. была обусловлена несколькими факторами. Во-первых, в анамнезе у пациента было несколько эпизодов острой крапивницы, что не считается характерным для АО, вызванных брадикинином [3] (но и не является поводом исключать диагноз из спектра дифференциальной диагностики). Во-вторых, на момент манифестации заболевания и на момент поступления подобных симптомов не наблюдалось больше ни у кого из родственников пациента Щ., т.е. отсутствовал семейный анамнез заболевания. В-третьих, полностью отсутствовала возможность какого-либо подтверждения диагноза (мутация была описана только в 2018 г.). Более того, у пациента был обнаружен целый спектр сопутствующих заболеваний, считающихся предрасполагающими к развитию хронической крапивницы с ангиоотёками, включающий эндокринную патологию (эутиреоидный зоб), подагру, патологию желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит).

Тем не менее появление в 2006 г. рецидивирующих ангиоотёков у матери пациента (клинический случай 3) и в 2009 г. у сестры пациента (клинический случай 2), а также отсутствие эффекта от введения сГКС для купирования АО, безусловно, могли привести к верному диагнозу. В 2012 г. в рекомендациях Всемирной аллергологической организации было сформулировано, что для постановки диагноза HAO III типа (теперь эта форма называется HAO без дефицита C1-ингибитора) у пациентов с нормальным уровнем C1-ингибитора достаточно наличия семейного анамнеза АО [6]. Своевременная постановка диагноза могла спасти жизнь пациенту.

Сестре пробанда (пациентке В.) в 2015 г. проведено исследование уровня C1-ингибитора и его функциональной активности. Оба показателя были в пределах нормы, диагноз HAO не был установлен вплоть до проведения молекулярно-генетического обследования в 2020 г., даже несмотря на наличие чёткого семейного анамнеза у двух членов семьи. Таким образом, задержка в постановке диагноза у пациентки В. составила 11 лет, а у пациентки Р. — 14 лет. Все эти годы пациентки страдали от частых рецидивирующих АО, которые в большей степени были спровоцированы приёмом гипотензивной терапии. После отмены препаратов течение HAO у обеих пациенток стабилизировалось.

Очень важно, что было проведено молекулярно-генетическое обследование пациентки Б., дочери пациентки В., у которой также была выявлена причинно-значимая мутация в гене *PLG*. Пациентке был установлен диагноз HAO-PLG на доклинической стадии, она получила рекомендации и исчерпывающую информацию о своём заболевании и потенциальных рисках (в том числе о запрещённых препаратах). Более того, пациентка должна быть

обеспечена препаратами для купирования АО, так как момент старта заболевания непредсказуем.

В процессе написания статьи выяснилось, что у пробанда есть дочь, которая не была обследована. Несмотря на отсутствие клинических проявлений заболевания, обследование дочери также должно быть проведено.

Заключение

Для НАО без дефицита С1-ингибитора семейный анамнез нередко является единственным критерием, подтверждающим диагноз. Именно поэтому тщательный сбор семейного анамнеза при каждом визите пациента с рецидивирующими ангиоотёками принципиально важен. Подобный подход позволил бы избежать длительной задержки постановки диагноза у членов семьи и, возможно, смерти пробанда.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют 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. И.А. Манто, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева принимают участие в образовательных мероприятиях при поддержке компаний Takeda, CSL Behring.

Competing interests. I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva are involved in educational events supported by companies Takeda, CSL Behring.

Вклад авторов. И.А. Манто — сбор и обработка материала, И.А. Манто, Д.О. Тимошенко — написание текста, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contribution. I.A. Manto — data collection and processing, I.A. Manto, D.O. Timoshenko — writing the text, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменные согласия пациентов на публикацию медицинских данных в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consents were obtained from patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Depetri F., Tedeschi A., Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment // *Eur J Intern Med Elsevier*. 2019. Vol. 59. P. 8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004
2. Maurer M., Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w
3. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Pol Arch Med Wewn*. 2016. Vol. 126, N 1-2. P. 76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
4. Cicardi M., Suffritti C., Perego F., Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26, N 4. P. 212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
5. Zuraw B.L., Christiansen S.C. HAE pathophysiology and underlying mechanisms // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016. Vol. 51, N 2. P. 216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
6. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update / *World Allergy Organ J*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
7. Союз педиатров России и др. Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации (D84.1). 2020. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BA_2020.pdf. Дата обращения: 03.02.2021.
8. Bork K., Machnig T., Wulff K., et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
9. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
10. Banday A.Z., Kaur A., Jindal A.K., et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema // *Genes Dis Elsevier Ltd*. 2020. Vol. 7, N 1. P. 75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
11. Bodian D.L., Vilboux T., Hauser N.S. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause // *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1

REFERENCES

1. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med Elsevier*. 2019;59:8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004
2. Maurer M, Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w

3. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(1-2):76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
4. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(4):212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
5. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *clin. Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
7. Union of Pediatricians of Russia, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines (D84.1). 2020. (In Russ). Available from: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BA_2020.pdf
8. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
9. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270
10. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis Elsevier Ltd.* 2020;7(1):75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
11. Bodian DL, Vilboux T, Hauser NS. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause. *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central.* 2019;15(1):1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Манто Ирина Александровна, н.с.;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>; eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: irina.manto@yandex.ru

Соавторы:

Латышева Елена Александровна, д.м.н., в.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail:

Тимошенко Дарья Олеговна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>; eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>; eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Irina A. Manto, MD, Research Associate;

address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>; eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: irina.manto@yandex.ru

Co-authors:

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research

Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Daria O. Timoshenko, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>; eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

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

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1456>

Возможности единого подхода к терапии IgE-ассоциированных заболеваний дыхательных путей. Обмен клиническим опытом

© О.П. Уханова¹, Д.В. Карамышев², К.А. Рябова³, Ф.М. Ханова⁴

¹ Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, такие как аллергический ринит, полипозный риносинусит, бронхиальная астма, имеют общие провоспалительные механизмы, опосредованные IgE-зависимым каскадом воспаления, при этом сочетание таких патологических состояний у одного пациента увеличивает выраженность клинических симптомов, утяжеляет течение заболевания и в конечном итоге приводит к полной потере контроля над ним. В то же время пациенты с тяжёлым течением изолированного аллергического ринита также имеют низкое качество жизни и работоспособности, несмотря на своевременную коррекцию базисной терапии. Анти-IgE-терапия — патогенетически обоснованная эффективная и безопасная терапевтическая опция для различных групп пациентов. В настоящее время практикуются принципы междисциплинарного подхода к таргетному ведению заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, что и определяет успех биологической терапии. В тесном сотрудничестве оториноларингологи, пульмонологи и аллергологи-иммунологи определяют тактику ведения пациентов с учётом особенностей проявления болезни. Проверенные опытом эффективность и безопасность омализумаба делают препарат универсальным инструментом в достижении контроля IgE-ассоциированных заболеваний и альтернативным решением для хирургического вмешательства и терапии системными глюкокортикоидами.

Ключевые слова: IgE; бронхиальная астма; аллергический ринит; полипозный риносинусит; биологическая терапия

Для цитирования: Уханова О.П., Карамышев Д.В., Рябова К.А., Ханова Ф.М. Возможности единого подхода к терапии IgE-ассоциированных заболеваний дыхательных путей. Обмен клиническим опытом // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 138–148. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1456>

Possibilities of a unified approach to the treatment of IgE-associated respiratory diseases. Clinical Experience exchange

© O.P. Ukhanova¹, D.V. Karamishev², K.A. Ryabova³, F.M. Khanova⁴

¹ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

² Moscow Regional Research Clinical Institute named by M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACTS

Inflammatory diseases of the upper and lower respiratory airways, such as allergic rhinitis, nasal polyposis, bronchial asthma have common proinflammatory mechanisms, mediated by IgE-dependent cascade of inflammation. Concurrent existence of asthma and allergic rhinitis and/or nasal polyposis increases clinical symptoms severity, disease course aggravation and eventually disease control loss for the patient. Anti-IgE-therapy is pathogenetically justified effective and safe therapeutic option for various patient groups. Today principles of interdisciplinary approach are in practice to target upper and lower respiratory diseases management, which determines the success of biological therapy. ENT, pulmonology and

allergy specialists define patient management tactics in close collaboration taking into consideration diseases manifestation. The proven efficacy and safety of omalizumab makes this drug a universal tool to achieve IgE-associated diseases control and an alternative solution for surgical intervention and therapy with systemic corticosteroids.

Keywords: IgE; bronchial asthma; allergic rhinitis; nasal polyposis; biological therapy

For citation: Ukhanova OP, Karamishev DV, Ryabova KA, Khanova FM. Possibilities of a unified approach to the treatment of IgE-associated respiratory diseases. Clinical Experience exchange. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):138–148. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1456>

Статья поступила 20.05.2021
Received: 20.05.2021

Принята к печати 16.06.2021
Accepted: 16.06.2021

Опубликована 18.06.2021
Published: 18.06.2021

Введение

IgE-ассоциированные аллергические заболевания относятся к наиболее частым воспалительным заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей. Клинические проявления варьируют от лёгких симптомов ринита до опасных для жизни обострений бронхиальной астмы (БА) или случаев анафилаксии. Часто пациенты страдают от физического и психологического неблагополучия и снижения качества жизни, обусловленных тяжестью аллергии. Широко известно, что IgE играет фундаментальную роль в запуске и поддержании аллергического воспаления у пациентов с БА. Высокий уровень IgE связан с более тяжёлыми клиническими проявлениями заболевания, включая частые обострения и ремоделирование дыхательных путей [1, 2]. Пациенты с неконтролируемым течением аллергической астмы нередко имеют тяжёлое неконтролируемое течение аллергического ринита/конъюнктивита и/или Th2-опосредованного полипозного риносинусита (ПРС) [3, 4]. Сопутствующие аллергические заболевания вносят вклад в общее социально-экономическое бремя БА. Своевременная диагностика и лечение IgE-ассоциированных заболеваний — это решаемая клиническая задача, требующая междисциплинарного подхода.

Аллергический ринит (АР) по механизму развития относится к аллергическим реакциям немедленного типа (IgE-опосредованным). АР является наиболее распространённым из всех атопических заболеваний; в большинстве случаев диагностируется до 30 лет. Однако это заболевание часто недооценивается или игнорируется пациентами и врачами. Обращает на себя внимание поздняя диагностика АР, которая со временем приводит к постепенной трансформации степени тяжести болезни от лёгкой к тяжёлой. Тяжёлое персистирующее течение АР значительно ухудшает качество жизни пациентов: в отсутствие или недостаточности терапии любая активность (работа, учёба, спорт) значительно ограничена; нарушен ночной сон. Кроме того, неконтролируемое течение АР

может способствовать развитию острого и хронического синусита, рецидивирующего течения ПРС, отитов, нарушению слуха, апноэ во сне и связанных с ним осложнений [5, 6].

В случае с ПРС имеет место локальная продукция поликлональных IgE, которая инициируется энтеротоксинами золотистого стафилококка, что поддерживает воспалительный процесс в тканях. Определено, что энтеротоксины действуют как суперантигены и приводят к активации Т- и В-клеток с массивным образованием IgE в слизистых оболочках верхних дыхательных путей. Для этой группы пациентов характерно также повышение уровня IgE в сыворотке крови. Поликлональные IgE способствуют хроническому течению ПРС за счёт непрерывной активации тучных клеток в слизистых оболочках верхних дыхательных путей [7].

Мировой и российский опыт использования анти-IgE-терапии у пациентов с БА и сопутствующими IgE-ассоциированными заболеваниями стал причиной старта регистрационных исследований III фазы применения омализумаба по показаниям АР и ПРС. Сегодня результаты этих исследований уже опубликованы, и подтверждена эффективность анти-IgE-терапии при данных заболеваниях [8, 9]. На территории Российской Федерации омализумаб одобрен как первый таргетный препарат для терапии сезонного и круглогодичного АР у пациентов от 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

В данной публикации продемонстрированы клинические примеры пациентов, для которых анти-IgE-терапия стала решающей в достижении контроля над БА с сопутствующими АР и ПРС, а также при изолированном АР тяжёлого течения.

Описание случаев

Клинический случай 1

(на базе ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»)

Пациент Д., мужчина, 40 лет, профессиональный спортсмен, тренер в фитнес-центре, с тяжёлым не-

контролируемым течением АР, вызванного пылью растений.

18 апреля 2019 г. обратился к аллергологу-иммунологу с жалобами на затруднённое носовое дыхание, чихание, потерю обоняния, зуд носа, зуд глаз, слезотечение, покраснение конъюнктивы, отёчность век. После употребления в пищу яблок, орехов, персика, дыни и арбуза отмечал зуд ротоглотки; першение в горле и осиплость голоса; кашель; отёк языка губ; зуд глаз. Развилась фобия употребления продуктов. Страдает инсектной аллергией с 2012 г.

Анамнез заболевания. Аллергологический анамнез отягощён с марта 2012 г. Пациент сезонно — с марта по апрель и с августа по сентябрь включительно — отмечает вышеперечисленные симптомы. В анамнезе в летне-осенний период — ежегодные ужаления осы с клинической картиной ангиоотёка в месте ужаления (конечности, лицо, шея, язык), острой крапивницы и удушья. Обращался за неотложной скорой помощью ситуационно. Наблюдается у аллерголога и оториноларинголога с 2012 г. Хирургический анамнез не отягощён.

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментальное исследование. Общее состояние удовлетворительное. Адекватен, спокоен, контактен. Отёков и сыпи нет. Рост 172 см, масса тела 76 кг. Склеры инъекцированы, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание симметрично затруднено. Аксиллярная температура тела 36,6°С. В лёгких дыхание по всем полям везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) и пульс 65 в мин. Артериальное давление 112/80 мм рт.ст. При кожном тестировании выявлена сенсibilизация к пыльце берёзы, лещины, ольхи, амброзии. Клинический анализ крови в норме. Эозинофилии нет. IgE общий 263,70 МЕ/мл. Аллергочип — 112 аллергенов (рис. 1).

Пациент к моменту визита получал следующее лечение:

- флутиказона пропионат в дозе 200 мкг интраназально в каждый носовой ход, утром, ежедневно, сезон;

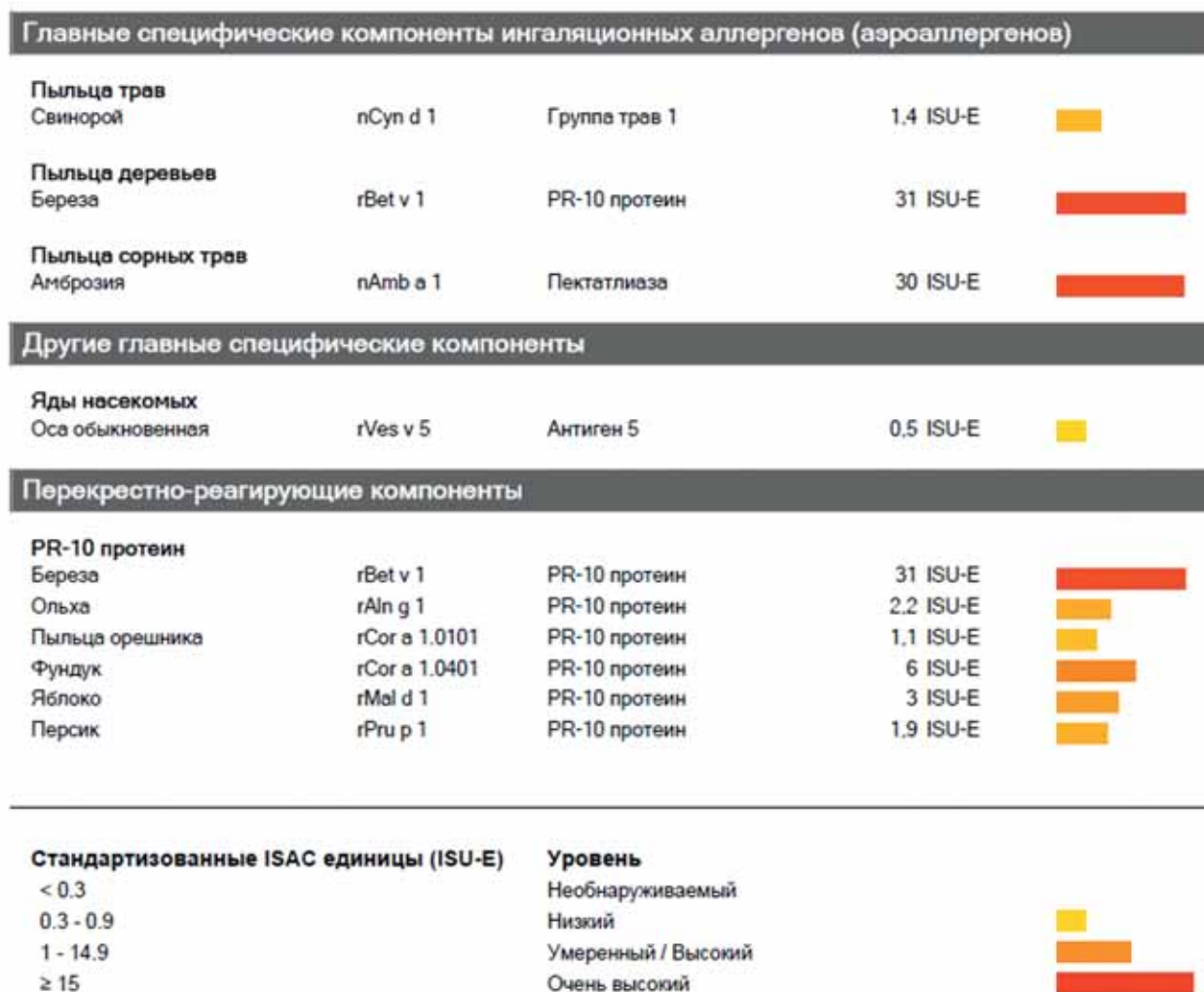


Рис. 1. Аллергочип ISAC ImmunoCap пациента Д., 40 лет, от 23.04.2019.

Fig. 1. ISAC ImmunoCap allergy chip, patient D. 40 years old results, dated 23.04.2019.

- дезлоратадин, таблетки, по 5 мг/сут, ежедневно, сезон;
- олопатадин по 1 капле в каждый глаз 2 раза в день, постоянно, сезон;
- монтелукаст по 10 мг/сут перед сном, сезон;
- оксиметазолин по 22,5 мкг в каждый носовой ход 2 раза в день, интраназально, не более 7 дней.

Однако при полном объёме терапии, назначенной согласно федеральным клиническим рекомендациям [5], пациент не отмечал контроля над симптомами заболевания: сохранялись ежедневные назальная обструкция, отсутствие обоняния, пароксизмы чихания с обильной ринореей, слезотечение и зуд глаз.

Клинический диагноз: Персистирующий аллергический ринит тяжёлого течения, обострение. Сенсibilизация к пыльце берёзы, ольхи, лещины, амброзии, свиной. Перекрёстная пищевая аллергия на фундук, яблоко и персик. Инсектная аллергия. Сенсibilизация к яду ос.

Задача перед врачом. Достижение контроля АР у пациента. Возможность физических занятий на улице во время сезона пыления. Возможность участия пациента в соревновании по триатлону в кратчайшие сроки (в предыдущие сезоны пациент не решался на участие по состоянию здоровья).

Дополнительно назначена терапия: омализумаб в дозе 450 мг/мес подкожно. Доза препарата подобрана согласно инструкции.

Лечение и исходы

Сезон 2019 года. Пациент получал терапию омализумабом с 29.04.2019 в режиме 1 раз в 4 нед. Препарат вводили подкожно в конечности по 150 мг (бедро, правое и левое плечо). Продолжительность терапии составила 5 мес (до сентября включительно). После первой дозы препарата пациент отметил значительное улучшение состояния, увеличилась выносливость физических нагрузок благодаря отсутствию назальной обструкции. 13.07.2019 пациент успешно финишировал на соревнованиях по триатлону с хорошим результатом. В данный сезон пациент помимо омализумаба использовал интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), антигистаминные и антилейкотриеновые препараты, деконгестанты.

Сезон 2020 года. Следующий этап лечения омализумабом проведён с 13.04.2020 по 28.08.2020: омализумаб вводили в дозе 300 мг/мес, так как вес пациента был 70 кг, и уровень общего IgE снизился до 122 МЕ/мл. Из сопутствующей фармакотерапии пациент в этот сезон использовал интраназальные ГКС и ситуационно принимал биластин в дозе 20 мг/сут внутрь. За сезон пациент использовал 24 таблетки из упаковки. В 2020 г. пациент был удовлетворён результатом лечения: на соревнованиях в 2020 г. по триатлону он занял 8-е место из 88.

Ужаления во время лечения. За весь период наблюдения был зафиксирован один эпизод ужаления осы в предплечье. Пациент отметил только развитие небольшого местного отёка и боль в момент ужаления насекомым. Приёма 1 таблетки биластина было достаточно для купирования отёка. Системной аллергической реакции и обращения за экстренной медицинской помощью, со слов пациента, не последовало.

Проявления орального пищевого синдрома и пищевой аллергии во время лечения. Наблюдается положительная динамика в развитии орального пищевого синдрома: отсутствие зуда в ротовой полости, першения и кашля. Рекомендованная элиминационная диета пациентом выполняется, однако он отмечал случайное употребление в пищу продуктов, содержащих фундук, миндаль или яблоко, в салатах, хлебобулочных изделиях, соусах и др.

Заключение по клиническому случаю. Применение анти-IgE-терапии у пациента с тяжёлым сезонным АР, не достигающим контроля при применении обычной рутинной терапии, позволило пациенту улучшить физическое состояние и качество жизни. Пациент и лечащий доктор достигли результатов, которые ставились перед началом лечения. Удовлетворённость пациента терапией нашла подтверждение в том, что после одного сезона лечения пациент принял решение использовать анти-IgE-терапию и в последующие сезоны.

Клинический случай 2

(на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Пациент Ш., женщина, 66 лет, пенсионер, с тяжёлым неконтролируемым течением атопической БА и АР.

В августе 2020 г. обратилась к пульмонологу в связи с тяжёлым неконтролируемым течением БА. При обращении предъявляла жалобы на приступы удушья, возникающие до 3–4 раз/нед. и нарушающие ночной сон, снижение переносимости физических нагрузок.

Анамнез заболевания. Диагноз аллергической БА был установлен в возрасте 40 лет. При ретроспективном анализе выяснилось, что первые проявления БА в виде приступообразного кашля, сопровождаемого заложенностью в груди и свистящим дыханием, под маской «частых острых респираторных заболеваний с бронхообструктивным синдромом» появились в возрасте ~30 лет. У пациентки выявлена сенсibilизация к круглогодичным и сезонным аллергенам, подтверждена вариабельность бронхиальной обструкции при спирометрии.

На момент обращения пациентка получала следующее лечение:

- формотерол/будесонид в дозе 4,5/160 мкг, 2 ингаляции, 2 раза/сут через дозирующий аэро-

зольный ингалятор (ДАИ) ежедневно и до 5 дополнительных ингаляций для быстрого облегчения симптомов;

- тиотропия бромид по 5 мкг/сут.

В 2019 г., несмотря на тройную ингаляционную терапию и правильную технику ингаляции, пациентка перенесла 3 эпизода тяжёлого обострения БА, потребовавших госпитализации и курсового лечения системными ГКС. Терапия системными ГКС несёт особые риски для пациентки, т.к. ей было выполнено эндопротезирование обоих коленных суставов по поводу двустороннего гонартроза (данные из анамнеза за 2018–2019 г.).

Из сопутствующих заболеваний верхних дыхательных путей — персистирующий аллергический ринит тяжёлого течения, симптомы которого сохраняются, несмотря на элиминационные мероприятия в быту, и вынуждают пациентку использовать ежедневно в течение всего года сосудосуживающие препараты и мометазон интраназально. Отмечает ежегодные обострения АР в период цветения аллергенотверстных растений, несмотря на использование интраназальных ГКС и антигистаминных препаратов 2-го поколения. Пациентка злоупотребляет сосудосуживающими препаратами, применяя ксилометазолин более 3 раз/сут. Лекарственную непереносимость, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), отрицает.

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментальное исследование. При обращении состояние пациентки относительно удовлетворительное. Рост 166 см, масса тела 90 кг, индекс массы тела (ИМТ) 32,7 кг/м². ЧДД, ЧСС в пределах нормы; сатурация крови кислородом 98%. При аускультации явные признаки нарушения бронхиальной проходимости: удлинённый выдох, единичные свистящие хрипы на выдохе. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: очаговые, инфильтративные изменения в лёгких не выявлены; увеличения внутригрудных лимфатических узлов, расширения камер сердца и магистральных артерий не наблюдается. В клиническом анализе крови абсолютная эозинофилия — 600 кл./мкл. Течение БА неконтролируемое — 5 баллов по шкале АСТ (Asthma Control Test — тест контроля над астмой).

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая форма, тяжёлого течения, неконтролируемая, обострение; дыхательная недостаточность (ДН) 1-й ст. Персистирующий аллергический ринит тяжёлого течения, обострение. Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам кошки, плесневым грибкам, пыльце деревьев и сорных трав.

Сопутствующий: Ожирение 1-й степени. Хронический гастрит, стойкая ремиссия. Ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, I функциональный класс.

Отсутствие контроля над симптомами БА на фоне приёма максимально возможной ингаляционной терапии и тяжёлое неконтролируемое течение АР стало обоснованием для старта биологической терапии. В августе 2020 г. сделана первая инъекция препарата омализумаба подкожно в дозе 150 мг каждые 4 нед. (расчёт дозы от уровня IgE 52 МЕ/мл и массы тела 90 кг).

Динамическое наблюдение. Через 4 мес был отмечен значительный (до 22 баллов) прирост по шкале АСТ; клинически достигнут контроль БА: одышка, приступы удушья, включая ночные пробуждения, прекратились. Пациентка восстановила физическую и социальную активность.

В связи с тяжёлой эпидемиологической обстановкой в мире и введёнными ограничениями на контакты пациентов с лечебно-профилактическими учреждениями спирометрия в динамике не проводилась. С декабря 2020 г. биологическая терапия была вынужденно приостановлена в связи с закрытием госпиталя на карантин. Пациентке было рекомендовано домашнее использование анти-IgE-терапии. Согласно инструкции, «пациенты, у которых отсутствуют анафилактические реакции в анамнезе, могут самостоятельно (или с помощью лица, осуществляющего уход за пациентом) вводить омализумаб, начиная с 4-й дозы и далее, если лечащий врач решит, что это целесообразно». К сожалению, пациентка решила продолжить только ингаляционную базисную терапию ввиду пребывания в состоянии полноценной физической активности, что считала существенным улучшением в течении БА.

После снятия карантинных ограничений пациентка вновь обратилась к специалисту с жалобами на одышку, нарушение ежедневной активности и приступы удушья при контакте с аллергенами, затруднённое носовое дыхание, сниженное обоняние, слезотечение, покраснение и зуд конъюнктивы. В целом была отмечена потеря контроля над БА: показатели АСТ достигли исходных значений (5 баллов); в клиническом анализе крови отмечена значительная эозинофилия крови (до 1077 кл./мкл), что является прогностическим маркером будущих обострений БА с риском госпитализаций и потребностью в назначении системных ГКС. У пациентки усилились симптомы АР на фоне сезона палинации.

В марте 2021 г. биологическая терапия возобновлена в прежней дозе — 150 мг, подкожно, каждые 4 нед. Через 8 нед. терапии тест АСТ — 20 баллов. Пациентка отметила редкие ночные пробуждения, а также не более 1–2 дополнительных ингаляций формотерола/будесонида в дозе 4,5/160 мкг/день. Важно отметить, что в целом для оценки эффективности лечения должно отводиться 12 нед. согласно инструкции и 16 нед. согласно рекомендациям GINA (2020) по ведению тяжёлой БА, по истечении

которых можно оценить клинический ответ на биологическую терапию. Информирование пациента об ожидаемых сроках оценки контроля БА на фоне лечения улучшает приверженность к длительной терапии и долгосрочный прогноз для самого пациента.

Течение персистирующего АР на фоне терапии оценивалось с помощью опросника SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test): до возобновления терапии количество баллов теста составляло 55 из 110 возможных (110 баллов — максимально тяжёлое проявление симптомов заболеваний полости носа, таких как АР, хронический полипозный риносинусит); через 8 нед. от начала лечения — 15 баллов, что означает значимое улучшение течения тяжёлого АР и качества жизни. Пациентка также отмечает, что в сезон цветения прошлого года и более ранних лет качество жизни значительно страдало в связи с обострением АР, несмотря на приём базисной терапии, но в настоящее время прогрессирование симптомов АР не наблюдается.

Клинический случай 3

(на базе Медицинского центра GVM International, Москва)

Пациент С., женщина, 37 лет, офисный сотрудник, с неконтролируемой среднетяжёлой БА и сопутствующими АР и двусторонним полипозным риносинуситом (ПРС).

В марте 2019 г. обратилась с жалобами на ежедневные приступы затруднённого дыхания, отсутствие обоняния, головные боли с нарушением сна, расстройство зрения в виде нарушения фокусировки.

Анамнез заболевания. С 2010 г. пациентка испытывает приступы дыхательного дискомфорта, заложенность носа, притупление обоняния. В 2013 г. выставлен диагноз БА и персистирующего АР и ПРС тяжёлого течения, назначена *базисная терапия*:

- будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг, 1 ингаляция, 2 раза/сут;
- мометазона фуруат по 400 мкг/сут интраназально.

В динамике пациентка отмечала ухудшение самочувствия при использовании НПВС; персистирующие симптомы ринита и приступы затруднённого дыхания с пиком в первой половине мая; появление хронических головных болей в проекции лицевого отдела черепа; anosмию. В 2014 г. выполнена двусторонняя эндоскопическая риносинусотомия, в 2015 г. на КТ отмечено рецидивирующее течение полипозного риносинусита с тотальным затемнением верхнечелюстных пазух, искривление носовой перегородки.

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, средней степени тяжести, частично контролируемое течение. Двусторонний полипоз-

ный риносинусит, рецидивирующий, тяжёлого течения. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов. Персистирующий аллергический ринит, тяжёлое течение, обострение. Сенсibilизация к пыльцевым (пыльца берёзы) и бытовым (домашняя пыль, клещи домашней пыли) аллергенам.

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментальное исследование. ЧСС, ЧДД, артериальное давление в пределах нормы; аускультативно выявлены сухие свистящие хрипы над всей поверхностью лёгких, усиливающиеся при форсированном выдохе. Рентгенограмма органов грудной клетки без признаков патологии. Выявлены умеренные нарушения функции внешнего дыхания (проба с сальбутамолом +16%). В клиническом анализе крови абсолютная и относительная эозинофилия (1290 кл./мкл, 22%), IgE общий 128 МЕ/мл. По шкале АСТ — 12 баллов. Базисная терапия БА была пересмотрена с повышением дозы будесонида/формотерола до 160/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза/сут через ДАИ в комбинации с монтелукастом в дозе 10 мг/сут *per os*. Через 3 нед. пациентка субъективно отметила улучшение респираторных симптомов, хотя по шкале АСТ были достигнуты только 15 баллов. Со второй половины июля, в период палинации, потерял контроль над АР и БА. Несмотря на приверженность к базисной терапии, контроль БА неудовлетворительный (12 баллов по шкале АСТ): пациентку беспокоят ежедневные приступы удушья и симптомы риноконъюнктивита с нарушением работоспособности.

В августе 2019 г. проконсультирована неврологом и оториноларингологом: выявлена резкая отрицательная динамика ПРС (усиление назальной обструкции, головных болей, чувство давления в проекции верхнечелюстных пазух, появление гнусавости голоса). Остаётся неконтролируемым течение АР. От повторной риносинусотомии пациентка категорически отказалась. В связи с неконтролируемым течением БА и сопутствующих заболеваний верхних дыхательных путей принято решение о назначении таргетной биологической терапии. В сентябре 2019 г. выполнена первая инъекция омализумаба подкожно в дозе 300 мг в режиме 1 раз/мес (из расчёта IgE 128 МЕ/мл; масса тела 63 кг). Динамическое наблюдение пациентки на фоне анти-IgE-терапии представлено в табл. 1

Динамика течения АР в сочетании с полипозным риносинуситом. С сентября по декабрь 2019 г. отмечено значимое улучшение респираторных симптомов, уменьшение эпизодов головных болей; пациентка стала «дышать», ощущает резкие запахи; отмечается улучшение качества сна. С февраля 2020 г. пациентка отмечает полное восстановление обоняния и носового дыхания. Через 12 мес терапии состояние пациентки значительно улуч-

Таблица 1. Динамическое наблюдение пациентки С. на фоне анти-IgE-терапии**Table 1. Patient C. on anti-IgE therapy case follow-up**

Параметры	До лечения	На фоне лечения препаратом Ксолар®	
		Через 6 мес	Через 12 мес
ОФВ ₁ , л (%)	1, 875 (70)	2,796 (105)	2,89 (108)
ФЖЕЛ, л (%)	2,276 (85)	3,374 (126)	3,267 (122)
ИТ, %	71	90	88
АСТ, балл	12	23	24
SNOT-22, балл	-	8	5
Эозинофилия крови, кл./мкл	1290	440	510

Примечание. ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за одну секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ИТ — индекс Тиффно; SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) — тест для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух; АСТ (Asthma Control Test) — тест контроля над астмой.

Note. ОФВ₁ — the volume of air coming out of the lung under forced conditions per 1 second; ФЖЕЛ — forced vital capacity of the lungs; ИТ — Tiffno index; SNOT-22 — Sinonasal Outcome Test; АСТ — Asthma Control Test.

шилось, оценка контроля ПРС по опроснику SNOT-22 составила 5 баллов. Положительная динамика отмечена и по КТ (октябрь, 2020): утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных и лобных пазух без тотального затемнения; восстановление воздушности лобных и правой верхнечелюстной пазух.

Клинический случай 4

(на базе ФГБУ НМИЦО ФМБА России)

Пациент Т., мужчина, 33 года, автослесарь, с тяжёлой неконтролируемой БА и сопутствующими АР и ПРС.

В сентябре 2018 г. госпитализирован в плановом порядке для хирургического лечения полипозного риносинусита. На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на приступы непродуктивного кашля, сопровождаемые свистами в груди, повторяющиеся до 3–4 раз/нед., ночные пробуждения, обильные выделения из носа, в том числе в виде стекания по задней стенке глотки, а также боль, ощущение давления в лицевой области, заложенность в ушах, отсутствие обоняния и снижение работоспособности.

Анамнез заболевания. АР диагностировали в 11 лет, когда впервые стал отмечать заложенность носа ночью и ринорею в запылённых помещениях. Спустя год присоединились жалобы на приступы удушья экспираторного характера, заканчивающиеся кашлем с отделением вязкой слизистой мокроты при контакте с кошкой. По результатам клинического и аллергологического обследования (положительные prick-тесты с аллергенами к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и кошке) был установлен диагноз atopической БА. Вне контакта с животными чувствовал себя хорошо, за исключением редких случаев лёгких затруднений дыхания

при физических нагрузках и отрицательных эмоциях. На основании данных эндоскопического осмотра и КТ оториноларингологом был выставлен диагноз двустороннего ПРС. Интраназальные ГКС были недостаточно эффективны; неоднократно проводились курсы системных ГКС, и требовалось хирургическое вмешательство. Всего было проведено 9 эндоскопических полисинусотомий с удалением полипозно изменённой слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, с восстановлением проходимости естественных соустьев, устранением анатомических нарушений в полости носа, включающих септопластику и редукцию гипертрофированных нижних и средних носовых раковин. К сожалению, полипэктомии и курсовая терапия системными ГКС между операциями не обеспечивали длительной ремиссии заболевания.

Вместе с тем ухудшалось и течение БА. После каждой эндоскопической хирургии приступы БА становились тяжелее, что потребовало наращивание объёма ингаляционной базисной терапии, а именно: будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза/сут через ДАИ с добавлением монтелукаста по 10 мг ежедневно *per os*.

Семейный анамнез не отягощён.

Трудовой анамнез: работает автослесарем в течение 15 лет. Работа связана с производственными вредностями (вдыхание кислот), часто подолгу приходится работать в холодном помещении и на улице.

Пациент высококомплаентен к базисной терапии БА и сопутствующих АР/ПРС. Техника ингаляции правильная. Соблюдает гипоаллергенный режим. Психологических проблем, которые могли бы повлиять на тяжёлое течение БА, нет.

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментальное исследование. При обращении ЧСС, ЧДД в пределах нормы. Аускультативно ясный

перкуторный звук с небольшим коробочным оттенком. Дыхание жёсткое; выдох нерезко удлинён; выслушиваются сухие, свистящие хрипы по всем лёгочным полям, усиливающиеся при форсированном выдохе. Остальные органы и системы без явной патологии. ИМТ 25,06 кг/м², масса тела 83 кг, рост 182 см. При исследовании функции лёгких выявлена обратимая умеренная бронхообструкция. КТ органов грудной клетки без патологии.

Несмотря на проводимое лечение БА, соответствующее 4-й степени GINA, контроль БА не достигнут: 4,6 баллов по опроснику ACQ-5 и 13 баллов по АСТ. Общий IgE 153 МЕ/мл; специфические IgE к ингаляционным аллергенам: кошка (*Felis domesticus*) — 8,17 кЕА/л, *Dermatophagoides pteronyssinus* — 4,76 кЕА/л; высокий уровень FeNO (135 ppb); эозинофилия в крови — 640 кл./мкл, в назальном секрете до 57%.

Нарушение обоняния (0 баллов) пациент самостоятельно оценивал при помощи 10-балльной вербально-числовой шкалы (ВЧШ), где 0 баллов — отсутствие обоняния; 1–5 баллов — обоняние нарушено в значительной степени; 6–9 баллов — обоняние нарушено в незначительной степени; 10 баллов — обоняние нормальное.

КТ околоносовых пазух (рис. 2, а): визуализируются полипозно-воспалительные изменения слизистых оболочек, на фоне которых воздушность околоносовых пазух снижена тотально и субтотально. Естественные соустья верхнечелюстных пазух обтурированы. По медиальным стенкам обеих верхнечелюстных пазух определяются костные дефекты

(постоперационные). В перегородке определяется дефект. Стенки ячеек решётчатого лабиринта прослеживаются фрагментарно.

Клинический диагноз: Бронхиальная астма atopическая форма, тяжёлое неконтролируемое течение. Персистирующий аллергический ринит, тяжёлое течение, обострение. Сенсibilизация к бытовым (*Dermatophagoides pteronyssinus*) и эпидермальным (кошка) аллергенам. Двусторонний полипозный риносинусит, тяжёлого рецидивирующего течения.

Пациенту выполнены двусторонняя полисинусотомия с применением видеосинусотомической и навигационной техники; ресептопластика и подслизистая вазотомия нижних носовых раковин под эндотрахеальным наркозом. Операцию перенёс хорошо, без осложнений. Учитывая неконтролируемое течение atopической БА, отягощённое рецидивирующим течением ПРС, в качестве дополнительной поддерживающей базисной терапии подобран препарат омализумаб подкожно в дозе 300 мг каждые 4 нед. в соответствии с действующей таблицей дозирования (по уровню общего IgE в сыворотке крови и массе тела пациента). Динамическое наблюдение пациента на фоне анти-IgE-терапии представлено в табл. 2 и на рис. 2, б.

Обсуждение

Верхние и нижние дыхательные пути считаются единой морфологической и функциональной единицей. Понимание общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе IgE-ассоциированных

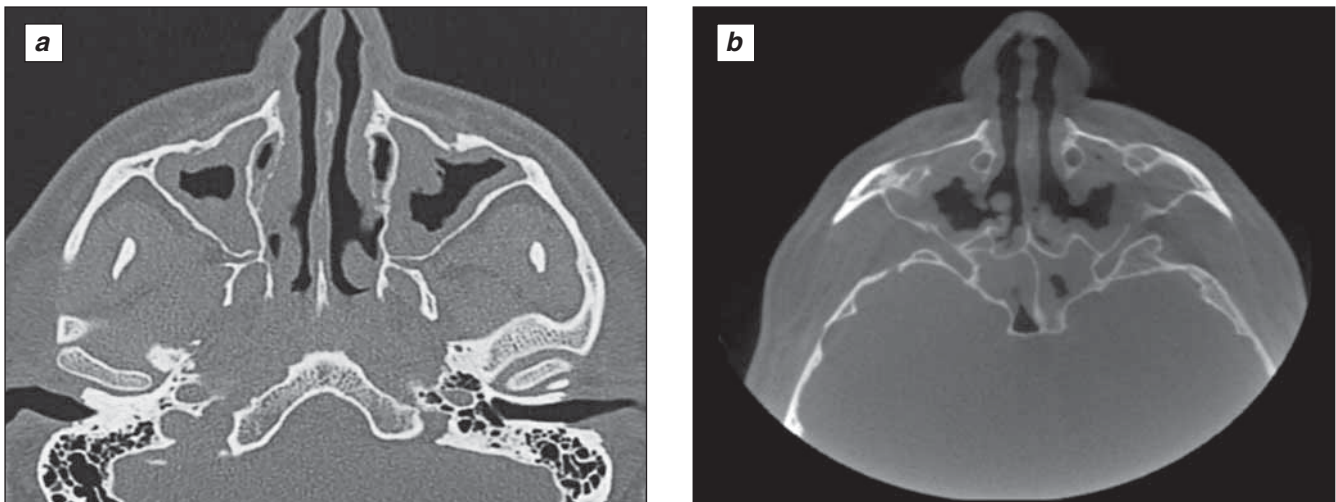


Рис. 2. Динамика симптомов полипозного риносинусита по данным компьютерной томографии околоносовых пазух (сентябрь 2018 — сентябрь 2020 г.): а — снимок после проведённой эндоскопической полисинусотомии в сентябре 2018 г. (полипозные разрастания в верхнечелюстных, клиновидных пазухах, в клетках решётчатого лабиринта); б — снимок через 24 мес от старта анти-IgE-терапии (сохраняется только пристеночное утолщение слизистой оболочки в верхнечелюстных, клиновидных пазухах, в клетках решётчатого лабиринта с восстановлением воздушности в околоносовых пазухах).

Fig. 2. The dynamics of rhinosinusitis with nasal polyps according to paranasal sinuses CT scan (September 2018 – September 2020): а — image after endoscopic polypsinusotomy was performed in September 2018 (polypous mass in maxillary, sphenoidal sinuses, in ethmoid sinuses); б — image 24 month from the start of anti-IgE therapy (only parietal mucosal thickening in maxillary, sphenoidal sinuses, in ethmoid sinuses with airness restoration in paranasal sinuses).

Таблица 2. Динамическое наблюдение пациента Т. на фоне анти-IgE-терапии**Table 2. Patient T. on anti-IgE therapy case follow-up**

Параметры	До лечения	На фоне лечения препаратом Ксолар®	
		Через 6 мес	Через 12 мес
ОФВ ₁ , % от должного	71	90	110
АСТ, балл	13	23	24
АСQ-5, балл	4,6	0,4	0,2
SNOT-22, балл	73	8	6
ВЧШ обоняния, балл	0	6	8
Курс сГКС в год	3	0	0
FESS, количество	4	0	0
FeNO, pbb	135	42	43
ЕСР (N <24 мкг/л)	43	20	15
Эозинофилия крови, кл./мкл	258	159	170
Риноцитограмма (эоз, %)	57	9	0

Примечание. ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за одну секунду; ВЧШ — вербально-числовая шкала; сГКС — системные глюкокортикостероиды; АСТ (Asthma Control Test) — тест контроля над астмой; АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire) — вопросник по оценке контроля астмы; SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) — тест для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух; FESS (functional endoscopic sinus surgery) — функциональная эндоскопическая хирургия носа и околоносовых пазух; ЕСР (eosinophilic cationic protein) — эозинофильный катионный белок; FeNO — оксид азота в выдыхаемом воздухе; N — норма.

Note. ОФВ₁ — the volume of air coming out of the lung under forced conditions per 1 second; ВЧШ — verbal-numerical scale; сГКС — systemic glucocorticosteroids; АСТ — Asthma Control Test; АСQ-5 — Asthma Control Questionnaire; SNOT-22 — Sinonasal Outcome Test; FESS — functional endoscopic sinus surgery; ЕСР — eosinophilic cationic protein; FeNO — nitrogen oxide in inhaled oxygen; N — normal.

заболеваний, способствует своевременной диагностике и применению высокотехнологичных методов терапии. Проведение кожных проб или определение специфических IgE к аллергенам в крови, измерение количества эозинофилов в крови и назальном секрете, применение валидизированных опросников — общепринятые инструменты для ведения пациента с БА. Не менее важным диагностическим этапом является эндоскопическое исследование носа и придаточных пазух, включая оценку обоняния и качества жизни по SNOT-22, КТ-диагностику, что позволяет своевременно пересмотреть фармакотерапию АР и/или ПРС, повысить качество реабилитации пациентов с историей хирургических вмешательств, длительной аносмией в анамнезе.

Эффективность анти-IgE-терапии и высокий профиль безопасности при АР продемонстрированы в систематических обзорах рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) [10, 11] и данных реальной клинической практики [12]. Метаанализ от 2019 г., в который были включены 16 РКИ с участием 3458 пациентов, показал, что существуют статистически значимые различия в пользу групп, получающих омализумаб, в сравнении с группами контроля в таких показателях, как суточная оценка назальных и глазных симптомов ($p < 0,001$); доля дней экстренного использования скоропомощных препаратов ($p < 0,005$); оценка качества жизни ($p < 0,001$); частота побочных

эффектов без различий в группах ($p=0,655$) [11]. Таким образом, терапия омализумабом может оптимизировать общее ведение пациентов с неконтролируемым круглогодичным и/или сезонным аллергическим ринитом.

Ожидается регистрация нового показания в терапии ПРС, резистентного к использованию интраназальных ГКС у взрослых пациентов. В настоящее время завершены регистрационные исследования III фазы по применению омализумаба при ПРС (POLYP 1 и POLYP 2 An Extension Study of Omalizumab in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps). Исследования оценивали безопасность, эффективность длительного применения омализумаба и устойчивость терапевтического эффекта после прекращения терапии. Доказано, что омализумаб клинически значимо уменьшает размер назальных полипов и выраженность назальных симптомов, а также улучшает качество жизни пациентов с ПРС [9, 13]. Регистрация показания откроет востребованные терапевтические возможности для пациентов с изолированным течением ПРС [14].

Заключение

Теоретические и практические аспекты применения анти-IgE-терапии для лечения IgE-ассоциированных заболеваний верхних дыхательных путей, таких как БА, АР или ПРС, позволяют

достичь улучшения качества жизни пациентов. Таргетная терапия IgE-опосредованных заболеваний даёт возможность достижения контроля над заболеванием и коморбидными с ним состояниями при помощи одного препарата, воздействующего на общие звенья патогенеза.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и написании статьи.

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. О.П. Уханова — обследование и лечение пациента, обработка данных, описание клинического случая №1, написание и редактирование статьи; Д.В. Карамышев — обследование и лечение пациента, обработка данных, описание клинического случая №2; К.А. Рябова — обследование и лечение пациента, обработка данных, описание клинического случая №3, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Ф.М. Ханова — обследование и лечение пациента, обработка данных, описание клинического случая №4. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. O.P. Ukhanova — examination of the patient, diagnosis, data processing, description of the clinical case №1, writing and editing the article; D.V. Karamishev — examination of the patient, diagnosis, data processing, description of the clinical case №2; K.A. Ryabova — examination of the patient, diagnosis, data processing, description of the clinical case №3, literature collection and analysis, writing the text; F.M. Khanova — examination of the patient, diagnosis, data processing, description of the clinical case №4. 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.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных в обезличенной форме в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consents were obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palomares Ó., Sánchez-Ramón S., Dávila I., et al. dIver-gEnt: How IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-ige therapies // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, N 6. P. 1328. doi: 10.3390/ijms18061328
2. Cheng S.L. Immunologic pathophysiology and airway remodeling mechanism in severe asthma: focused on IgE-mediated pathways // *Diagnostics (Basel).* 2021. Vol. 11, N 1. P. 83. doi: 10.3390/diagnostics11010083
3. Phillips K.M., Hoehle L.P., Caradonna D.S., et al. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid asthma control // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 117, N 6. P. 651–654. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.439
4. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P., et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity // *J Allergy Clin Immunol.* 2000. Vol. 106, N 5, Suppl. P. S201–205. doi: 10.1067/mai.2000.110151
5. Аллергический ринит: клинические рекомендации (Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ). РААКИ, 2020. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html. Дата обращения: 15.03.2021.
6. Giavina-Bianchi P., Aun M.V., Takejima P., et al. United airway disease: current perspectives // *J Asthma Allergy.* 2016. Vol. 9. P. 93–100. doi: 10.2147/JAA.S81541
7. Humbert M., Bousquet J., Bachert C., et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 5. P. 1418–1429. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.030
8. Okubo K., Okano M., Sato N., et al. Add-on omalizumab for inadequately controlled severe pollinosis despite standard-of-care: a randomized study // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 9. P. 3130–3140.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.068
9. Gevaert P., Omachi T.A., Corren J., et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 146, N 3. P. 595–605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032
10. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014. Vol. 2, N 3. P. 332–340.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001
11. Yu C., Wang K., Cui X., et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Am J Rhinol Allergy.* 2020. Vol. 34, N 2. P. 196–208. doi: 10.1177/1945892419884774
12. Уханова О.П., Джабарова А.А., Сивун И.В., Бурындина Е.И. Перспективы генно-инженерной терапии сезонного аллергического ринита тяжелого течения // *Вестник современной клинической медицины.* 2018. Т. 11, № 2. С. 36–40. doi: 10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40
13. U.S. National Library of Medicine. An extension study of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis

with nasal polyps [accessed 12 May 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03478930>

14. Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE-терапии // Российская оториноларингология. 2020. Т. 19, № 3. С. 88–99. doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99

REFERENCES

- Palomares Ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, et al. dIvergEnt: How IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-ige therapies. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1328. doi: 10.3390/ijms18061328
- Cheng SL. Immunologic pathophysiology and airway remodeling mechanism in severe asthma: focused on IgE-Mediated pathways. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):83. doi: 10.3390/diagnostics11010083
- Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, et al. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(6):651–654. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.439
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5 Suppl):S201–205. doi: 10.1067/mai.2000.110151
- Allergic rhinitis: clinical recommendations (Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation). RAAKI; 2020. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html
- Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, et al. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2016;9:93–100. doi: 10.2147/JAA.S81541
- Humbert M, Bousquet J, Bachert C, et al. IgE-Mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential

for omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1418–1429. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.030

- Okubo K, Okano M, Sato N, et al. Add-on omalizumab for inadequately controlled severe pollinosis despite standard-of-care: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(9):3130–3140.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.068
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595–605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032
- Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):332–40.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001
- Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(2):196–208. doi: 10.1177/1945892419884774
- Ukhanova OP, Dzhabarova AA, Sivun IV, Buryndina EI. Prospects of gene-engineering therapy of seasonal allergic rhinitis of severe course. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2018;11(2):36–40. (In Russ). doi: 10.20969/VSKM.2018.11(2).36-40
- U.S. National Library of Medicine. An extension study of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [accessed 12 May 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03478930>
- Emelyanov AV, Ilina NI, Karneeva OV, et al. Unresolved issues in the management of patients with severe allergic rhinitis and polypous rhinosinusitis. Possibilities of anti-IgE therapy. *Russian Otorhinolaryngology.* 2020;19(3):88–99. (In Russ). doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Уханова Ольга Петровна, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 355030, Ставрополь, ул. Семашко, д. 1;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7247-0621>;
eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Соавторы:

Карамышев Дмитрий Владимирович;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1323-4821>;
eLibrary SPIN: 9930-2075; e-mail: d.v.karamyshev@bk.ru

Рябова Ксения Александровна, н.с.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-0936>;
eLibrary SPIN: 9000-6894; e-mail: acksinja@gmail.com

Ханова Фатимат Мухамедовна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9362-9139>;
eLibrary SPIN: 5320-2821; e-mail: fmkhanova@yahoo.com

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Olga P. Ukhanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 1 Semashko street, 355030 Stavropol, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7247-0621>;
eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Co-authors:

Dmitriy V. Karamishev, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1323-4821>;
eLibrary SPIN: 9930-2075; e-mail: d.v.karamyshev@bk.ru

Ksenia A. Ryabova, MD, Research Associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-0936>;
eLibrary SPIN: 9000-6894; e-mail: acksinja@gmail.com

Fatimat M. Khanova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9362-9139>;
eLibrary SPIN: 5320-2821; e-mail: fmkhanova@yahoo.com



**ВЕРА НИКОЛАЕВНА ФЕДОСЕЕВА:
в память выдающегося учёного, учителя, человека
(12 декабря 1938 – 12 мая 2021)**

АННОТАЦИЯ

12 мая на 83-м году ушла из жизни известный отечественный учёный в области аллергологии академик Российской Академии Естественных Наук по медико-биологическим наукам, доктор биологических наук, профессор Вера Николаевна Федосеева. Вера Николаевна была одним из основателей отечественной, имеющей ныне международное признание Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, ученица основоположника отечественной аллергологии академика Андрея Дмитриевича Адо.

**VERA NIKOLAEVNA FEDOSEEVA:
in memory of outstanding scientist, teacher, person**

ABSTRACT

On May 12, at the age of 83, a famous Russian scientist in the field of allergology, academician of the Russian Academy of Natural Sciences in biomedical sciences, doctor of biological sciences, professor Vera Nikolaevna Fedoseeva passed away. Vera Nikolaevna was one of the founders of the national, now internationally recognized Association of Allergists and Clinical Immunologists, a student of the founder of Russian allergology, Academician Andrei Dmitrievich Ado.

Вера Николаевна родилась 12 декабря в Москве, в семье инженеров. В 1961 г. окончила биолого-почвенный факультет (биологическое отделение) Московского государственного университета (МГУ) имени М.В. Ломоносова. В студенческие годы увлекалась молекулярной генетикой. Под руководством профессора МГУ П.П. Сахарова ею был выполнен ряд работ по изучению особенностей эпизомально-го типа передачи аллергенных свойств микробов. По окончании университета Вера Николаевна была направлена на работу в Государственный научно-исследовательский институт оториноларингологии Минздрава России в качестве младшего научного

сотрудника лаборатории аллергологии, где она продолжила исследования по бактериальной аллергии. Основные работы по аллергологии в этот период, связанные с изучением сенсибилизирующей роли условно-патогенной микрофлоры слизистых оболочек респираторного тракта больных ЛОР-заболеваниями (отит, ринит, тонзиллит и др.), обнаружили высокую значимость аллергии к условно-патогенным микроорганизмам в патогенезе очаговых заболеваний респираторного тракта. В итоге Верой Николаевной впервые была создана серия бактериальных аллергенов из условно-патогенных микробов (зеленящего стрептококка, стафилокок-

ка, кишечной палочки и других микроорганизмов) для диагностики и терапии инфекционно-зависимых форм респираторной аллергии.

С 1963 года Вера Николаевна проводила исследования по изучению особенностей антиаллергического иммунитета при бактериальной аллергии и разработке способов повышения безопасности бактериальных алерговакцин путём снижения аллергенных свойств штаммов условно-патогенных бактерий. С 1965 года в качестве сотрудника Научно-исследовательской аллергологической лаборатории (НИАЛ) АМН СССР под руководством академика А.Д. Адо продолжила изучение аллергенных свойств микрофлоры слизистых оболочек нижних отделов респираторного тракта больных бронхиальной астмой, и в 1967 году защитила кандидатскую диссертацию по аллергенным свойствам условно-патогенных микробов. Дальнейшие исследования по определению значимости *Neisseria* в этиопатогенезе инфекционно-аллергической бронхиальной астмы легли в основу темы её докторской диссертации.

Вера Николаевна принимала непосредственное участие в организации специализированной аллергологической службы России, за что в 1975 году была награждена серебряной медалью ВДНХ СССР и почётным званием «Ударник коммунистического труда».

В 1980 году коллектив сотрудников НИАЛ АМН СССР был переведён в созданный Институт иммунологии (в настоящее время ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России). За 30-летний период совместной работы с академиком А.Д. Адо Вера Николаевна стала одним из его ближайших сотрудников, учеником и последователем, возглавив в дальнейшем коллектив лаборатории молекулярных механизмов аллергии. Она участвовала в работах по изучению влияния нейромедиаторных механизмов на аллергические процессы и, в частности, исследовании холинергических механизмов аллергии. С 1989 года Вера Николаевна вместе с коллективом Института иммунологии под руководством академиков РАН Р.В. Петрова и Р.М. Хаитова принимала участие в разработке направления по созданию алерговакцин нового поколения (аллерготропинов) на основе молекулярной модуляции аллергенных групп пыльцевых алергенов и их конъюгирования с иммуномодулятором (пыльцевых алерготропинов).

Вера Николаевна — автор 6 монографий, посвящённых вопросам изучения бактериальной аллергии, использования метода алергенспецифической

терапии в аллергологии; руководств по иммунологическим и аллергологическим методам диагностики и лечения; в её арсенале 14 патентов на препараты алергенов и алергоида из яда пчёл, а также методические и нормативные документы (утверждённые Минздравом РФ) по оценке алергенных свойств фармпрепаратов.

Отдельный раздел исследований Веры Николаевны занимали вопросы экологической безопасности окружающей среды. Она принимала активное участие в создании и последующем издании ряда нормативных документов по применению иммунологических и аллергологических методов исследований в гигиене. Ею опубликовано более 300 печатных работ, посвящённых иммунологическим, аллергологическим и экологическим аспектам исследований. В течение двух лет (с 1983 по 1985 г.) Вера Николаевна работала в содружестве с научно-исследовательскими центрами зарубежных стран — Чехии, Венгрии, Болгарии, Германии — по вопросам экспертизы алергоопасности окружающей среды. В этот период времени ею выполнена серия работ экологического профиля, опубликовано «Руководство по аллергологическим и иммунологическим методам в гигиенических исследованиях», разработана методология оценки алергоопасных загрязняющих веществ окружающей среды.

Вера Николаевна, внёсшая значительный вклад в отечественную аллергологию, всегда щедро делилась знаниями с учениками. Под её руководством успешно защищены более 20 кандидатских диссертаций.

Вся научная деятельность Веры Николаевны была связана с аллергологией, иммунологией и экологическими аспектами этих дисциплин. В общении всегда проявлялись высочайший уровень российской алергологической школы, а также её личные человеческие качества — правдивость, порядочность, скромность, открытость, отзывчивость. Такой она и запомнится коллегам, многочисленным ученикам и всем, кто имел счастье личного с ней знакомства.

Коллектив ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, все сотрудники лаборатории молекулярных механизмов аллергии ГНЦ «Институт иммунологии», коллеги и друзья выражают искренние соболезнования родным и близким Веры Николаевны. Добрая память о профессоре В.Н. Федосеевой навсегда останется в наших сердцах.

*Федоскова Татьяна Германовна
Миславский Олег Владимирович
Шабанов Дмитрий Владимирович*

Конгрессы, конференции, форумы

Ежегодный конгресс ЕААСИ 2021, 10–12 июля. Проведение конгресса

● планируется в гибридном формате (онлайн и очно), информация доступна по ссылке www.eaaci.org

Фокус-митинг по аллергии и астме в педиатрии (РААМ)

● пройдет в онлайн формате 12–13 ноября 2021 г.

Upcoming Focused Meetings | EAACI.org

Международный форум по тяжелой астме (ISAF) 2021 пройдет в онлайн

● формате, точные даты неизвестны, информация доступна по ссылке ISAF Digital 2021 | EAACI.org

Ежегодный Междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии 2021, 23–25 июня, Москва.

● Проведение конгресса планируется в гибридном формате (онлайн и очно) https://raaci.ru/landing/events/17congress_raaci/ru/

Второй конгресс по молекулярной аллергологии 2–3 декабря 2021, Москва.

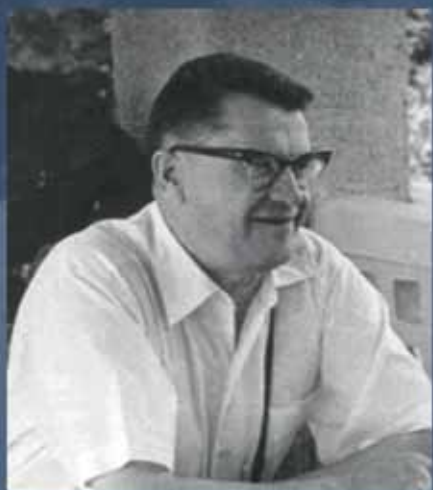
● Мероприятие пройдет в гибридном формате www.raaci.ru

Первая премия



Российского Аллергологического журнала

им. Андрея Дмитриевича Адо



А.Д. Адо

Основоположник отечественной аллергологии. Крупнейший советский учёный в области патологической физиологии, иммунологии и аллергологии, создатель экспериментальной и клинической аллергологии в России и странах СНГ, создал и возглавлял крупнейшую отечественную школу патофизиологов и аллергологов с большим числом учеников, работающих в крупных научных центрах нашей страны и за рубежом.

Премия присуждается за достижения в следующих номинациях:

- Научные разработки и достижения в области аллергологии и иммунологии
- Клинический случай из аллергологической практики в детской возрастной категории
- Клинический случай из аллергологической практики в категории «взрослые»
- Проекты, связанные с улучшением качества жизни людей с аллергическими и иммуноопосредованными заболеваниями (общественные организации, представители смежных отраслей науки и бизнеса)
- Эффективные административные решения, способствующие развитию здравоохранения в РФ

В рамках Премии проводится Конкурс авторов научных статей.